

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI VERONA

DIPARTIMENTO DI MEDICINA

SCUOLA DI DOTTORATO DI
SCIENZE DELLA VITA E DELLA SALUTE

DOTTORATO DI RICERCA IN
SCIENZE MEDICHE CLINICHE E SPERIMENTALI

XXV CICLO/2010

TITOLO DELLA TESI DI DOTTORATO

Iperenzimemia Pancreatica in Pazienti Asintomatici: Alterazioni
Morfo-Funzionali del Pancreas e Studio di Patologie Associate.
Follow-up.

S.S.D. MED 12

Coordinatore: Prof. E. Bonora

Tutor: Prof. L. Frulloni

Dottorando: Dott. Antonio Amodio

ABSTRACT

Premesse: L' iperenzimemia pancreatica cronica asintomatica (CAPH) è stata descritta dal 1996 come una condizione benigna. Recenti studi descrivono reperti patologici alla Risonanza Magnetica Colangiopancreatografia con stimolo secretinico (s-MRCP) in più della metà dei soggetti portatori di CAPH. Nessuno studio di follow-up è stato condotto finora in tali soggetti.

Obiettivo: indagare la frequenza e la rilevanza clinica dei reperti alla s-MRCP in pazienti con CAPH; rivalutare i soggetti dopo anni per valutare eventuali modificazioni radiologiche nel tempo e/o comparsa di sintomi.

Metodi: I soggetti, arruolati dal Gennaio 2005 al Dicembre 2010, sono stati sottoposti a s-MRCP ed esami bioumorali, e successivamente una parte di essi rivalutati in follow-up.

Risultati: Sono stati analizzati i dati relativi a 160 soggetti (94 maschi, 66 femmine, età $49,6 \pm 13,6$ anni). Cinquantuno (32%) soggetti avevano iperamilasemia, 9 (6%) iperlipasemia, 100 (62%), un aumento in entrambi i livelli degli enzimi. Una iperenzimemia pancreatica familiare è stata osservata in 26 dei 133 soggetti (19,5%). Anomalie anatomiche del sistema duttale pancreatico alla s-MRCP sono state riscontrate in 24 dei 160 soggetti (15%). Risultati patologici erano presenti in 44 soggetti (27,5%) prima e in 80 (50%) dopo somministrazione di secretina ($p < 0,0001$). Cinque soggetti (3,1%) sono stati sottoposti a intervento chirurgico, 3 per il tumore del pancreas endocrino, 1 per l'adenocarcinoma del pancreas e 1 per neoplasia mucinosa papillare intraduttale (IPMN) del dotto

pancreatico principale e in 18 pazienti (11,3%) è stato indicato un follow-up (17 per IPMN e 1 per tumore endocrino).

Nello studio di follow-up abbiamo ottenuto dati clinici di 107 soggetti e una rivalutazione radiologica mediante MRCP in 66 soggetti. Un solo soggetto ha presentato una pancreatite acuta dopo 5 anni dal primo riscontro di iperenzimemia. Un solo soggetto su 11 con IPMN aveva una progressione delle dimensioni della cisti, 1 su 10 con SOD presentava peggioramento della dilatazione del dotto di Wirsung, mentre si assisteva a progressione della pancreatite cronica nel 11% dei soggetti dopo follow-up medio di 3 ± 2 anni.

Conclusioni: alterazioni del sistema dotto pancreatico alla s-MRCP in soggetti con CAPH possono essere osservate nel 50% dei soggetti e sono clinicamente rilevanti nel 14,4% dei casi. Le alterazioni funzionali riscontrate (SOD, sospetta pancreatite cronica) solo in modesta parte evolvono verso la cronicizzazione di malattia.

ABSTRACT

Background: Chronic asymptomatic pancreatic hyperenzymemia (CAPH) has been described since 1996 as a benign disease. Recent studies described pathological findings at Magnetic Resonance Cholangio-Pancreatography with secretin stimulation in more than a half of the CAPH subjects. No study of follow-up was conducted so far in these subjects.

Aim: to investigate the frequency and clinical relevance of s-MRCP findings in patients with CAPH; reevaluate the subjects after years to assess any radiological changes in time and / or appearance of symptoms.

Methods: Subjects prospectively enrolled from January 2005 to December 2010 underwent s-MRCP and biochemical tests routinely performed, and then a part of them re-evaluated in follow-up.

Results: Data relative to 160 subjects (94 males, 66 females, age 49.6 ± 13.6 years) were analyzed. Fifty-one (32%) subjects had hyperamylasemia, 9 (6%) hyperlipasemia, 100 (62%) an increase in both enzyme levels. Familial pancreatic hyperenzymemia was observed in 26 out of 133 subjects (19.5%). Anatomic abnormalities of the pancreatic duct system at s-MRCP were found in 24 out of 160 subjects (15%). Pathological MRCP findings were present in 44 subjects (27.5%) before and in 80 (50%) after secretin administration ($p < 0.0001$). Five subjects (3.1%) underwent surgery, 3 for pancreatic endocrine tumor, 1 for pancreatic adenocarcinoma and 1 for intraductal papillary-mucinous neoplasia

(IPMN) involving the main pancreatic duct and 18 patients (11.3%) needed a follow-up (17 for IPMN and 1 for endocrine tumor).

In the follow-up study we obtained clinical data of 107 subjects and a radiological evaluation by MRCP in 66 subjects. One subject experienced acute pancreatitis after 5 years from the first detection of hyperenzymemia. Only one subject out of 11 with IPMN had progression of the size of the cyst, 1 out of 10 with SOD showed worsening of Wirsung duct dilation, while we observed a progression of chronic pancreatitis in 11% of subjects after mean follow-up of 3 ± 2 years.

Conclusions: Alterations of the pancreatic duct system at s-MRCP in subjects with CAPH can be observed in 50% of the subjects and are clinically relevant in 14.4% of cases. Only a small part of the “functional” alterations observed at S-MRCP (SOD, suspected chronic pancreatitis) evolves into a chronic form of the disease.

INDICE

1. Introduzione	1
1.1 Definizione e clinica	3
1.2 Amilasi.....	4
1.3 Lipasi.....	5
1.4 Fisiopatologia dell'iperenzimemia pancreatica	7
1.5 Sindrome di Gullo	10
1.6 Malattie del pancreas e CAPH	11
1.7 Le problematiche cliniche	12
2. Studio della frequenza delle alterazioni morfologiche pancreatiche e di laboratorio in soggetti con CAPH	14
2.1 Scopo dello studio	14
2.2 Materiali e metodi	15
2.3 Statistica	20
2.4 Risultati	21
2.4.1 Valutazione bioumorale	25
2.4.2 Valutazione radiologica	28
2.5 Discussione	37
2.6 Conclusioni	41

3. Studio di follow-up	
3.1 Introduzione	42
3.2 Scopo dello studio	43
3.2 Materiali e metodi	44
3.4 Statistica	43
3.5 Risultati	46
3.5.1 Valutazione radiologica	48
3.6 Discussione	54
3.7 Conclusioni	56
4. Considerazioni finali	57
5. Bibliografia	60

1. INTRODUZIONE

Un aumento della concentrazione sierica di enzimi pancreatici è generalmente associata a dolore pancreatico ed è un'espressione bioumorale di una malattia pancreatica. Tuttavia, un rialzo degli enzimi pancreatici può essere riscontrato occasionalmente in soggetti senza sintomi clinici. Nel 1996, Gullo et al.¹ hanno introdotto il termine di "iperamilasemia pancreatica cronica non patologica" per inquadrare questa condizione, nota fin dalla fine degli anni '70, definendola come un aumento di amilasemia in pazienti asintomatici e senza evidenza di alterazioni a livello del pancreas. Tale condizione pertanto non avrebbe nessuna implicazione da un punto di vista clinico. Successivamente, è stato introdotto il termine di "*sindrome di Gullo*" per definire un aumento degli enzimi sierici pancreatici in assenza di sintomatologia clinica e senza implicazioni cliniche².

Tuttavia, un primo studio di Mortelè et al.³ nel 2004 documentava la presenza di alterazioni significative del sistema duttale pancreatico in soggetti con iperenzিমemia pancreatica. Successivamente, sono stati pubblicati altri studi che hanno dimostrato come alterazioni del sistema duttale e della ghiandola pancreatica all'imaging possono essere riscontrate in circa metà di questi soggetti, in una percentuale significativa di essi suggestiva di una patologia rilevante (Tabella I). Di conseguenza è significativamente cambiato l'approccio diagnostico a questa condizione.

Tabella I: Riscontri alla s-MRCP in soggetti con iperenzimemia pancreatica cronica asintomatica (NR= non riportata).

Studio	N. di soggetti	Normale	Pancreas divisum	Sospetta iniziale pancreatite cronica	Alterazioni di rilevanza clinica
Mortelè 2004 ³	54	23 (43%)	10 (18.5%)	9 (16.7%)	7 (13%)
Testoni 2009 ⁴	25	12 (48%)	2 (8%)	8 (32%)	4 (16%)
Pezzilli 2009 ⁵	75	38 (50.7%)	NR	20 (26.7%)	11 (14.7%)
Gullo 2009 ⁶	63	57 (90.1%)	2 (3.2%)	1 (1.6%)	NR
Donati 2010 ⁷	80	25 (31.3%)	22 (27.5%)	14 (17.5%)	NR
<i>TUTTI</i>	<i>297</i>	<i>155 (52%)</i>	<i>36 (14.3%)</i>	<i>52 (18.9%)</i>	<i>22 (14.5%)</i>

1.1 DEFINIZIONE E CLINICA

Molti termini sono stati utilizzati per identificare i soggetti con iperenzimemia pancreatica non patologica, come “iperamilasemia cronica non patologica”¹, “iperenzimemia pancreatica cronica”⁴, “iperenzimemia pancreatica”⁸, “iperenzimemia pancreatica non specifica”⁷, “iperenzimemia pancreatica cronica asintomatica”⁵, “iperamilasemia e iperlipasemia sierica asintomatica non specifica”³, “iperenzimemia pancreatica benigna”⁹, “iperamilasemia cronica asintomatica”¹⁰, “iperamilasemia cronica”¹¹, “iperenzimemia pancreatica idiopatica”¹². E’ stato proposto il termine “iperenzimemia pancreatica cronica asintomatica” (chronic asymptomatic pancreatic hyperenzimemia: CAPH) definita come un aumento del livello degli enzimi pancreatici sierici (amilasi e/o lipasi) sopra i limiti superiori di norma in assenza di sintomi di tipo pancreatico⁵.

Lo scenario clinico può essere suddiviso in soggetti con o senza una storia clinica di malattia pancreatica, in particolare di episodi precedenti di pancreatite.

Un’analisi della fisiologia della produzione, della secrezione e dell’eliminazione dal circolo sistemico delle amilasi e delle lipasi rappresenta la base necessaria per poter interpretare e riconoscere i motivi di un aumento sierico degli enzimi pancreatici.

1.2 AMILASI

Le α -amilasi (1-4- α glucan glucano-idrolasi; EC 3.2.1.1) sono proteine monomeriche del peso di circa 50.000 Da leganti il calcio, costituite da una singola sequenza aminoacidica di 496 residui, in grado di catalizzare il clivaggio specifico del legame α -1-4 glicosidico di polisaccaridi come amido, maltodestrine e malto-oligosaccaridi.

Nell'uomo, le amilasi sono uno dei maggiori prodotti di secrezione del pancreas (*P-amilasi*) e delle ghiandole salivari (*S-amilasi*)^{13, 14}. Queste due proteine sono sintetizzate a partire da due loci cromosomici, AMY1 e AMY2, localizzati sul cromosoma 1p21¹³.

Una piccola concentrazione di amilasi si trova a livello dell'epitelio dei duttuli e dei dotti biliari interlobari, così come negli epatociti, con antigenicità identica alle S-amilasi, non deriva dalle ghiandole salivari attraverso il circolo sistemico ma è fegato-specifica, sintetizzata a livello epatico dal gene denominato AMY2B¹⁵. Nell'uomo, il gene AMY2B è espresso normalmente anche a livello delle cellule ciliate dei bronchi e delle tube di Falloppio, così come delle cellule sierose delle ghiandole bronchiali. Inoltre, la trasformazione cellulare maligna in diversi organi, come ad esempio polmone e ovaio, è associata all'espressione del gene AMY2B con sintesi di questa variante isoenzimatica dell'amilasi, denominata, pertanto, *α -amilasi associata al tumore*¹⁵.

Le amilasi vengono quindi prodotte nell'uomo principalmente a livello delle ghiandole salivari e del pancreas, ma bassi livelli di amilasi sono

prodotti tuttavia anche in altri tessuti, quali ovaio, tube di Falloppio, stomaco, duodeno, dotti biliari extraepatici, colecisti, intestino tenue, polmone, tiroide, tonsille, muscolo scheletrico, tessuto adiposo, ghiandole mammarie e lacrimali^{8, 16}.

1.3 LIPASI

Le lipasi (triacilglicer-acil-idrolasi, EC 3.1.1.3) sono enzimi capaci di catalizzare l'idrolisi del legame estere di substrati insolubili come trigliceridi a lunga catena, fosfolipidi e altri esteri colesterilici¹⁷, agendo a livello dell'interfaccia tra i substrati idrofobici e la fase acquosa. Le lipasi umane includono una variante pre-duodenale, distinta in linguale e gastrica, ed una variante extra-duodenale, a cui appartengono, in una classificazione che va sempre più ampliandosi, la lipasi pancreatica, la lipasi epatica, la lipasi endoteliale e la lipoprotein-lipasi^{14, 17-23}.

La *lipasi gastrica*, secreta dalle cellule principali della mucosa fundica, è la forma pre-duodenale predominante nell'uomo mentre quella linguale è identificabile solo in tracce²⁴.

Le *lipasi extra-duodenali* vengono codificate dalla "superfamiglia dei geni della lipasi", geni a localizzazione cromosomica diversa ma con omologia di sequenza nucleotidica altamente conservata che trascrivono per proteine con una struttura primaria e terziaria simile.

La *lipasi pancreatica* è una glicoproteina di circa 40.000 Da che rappresenta la fonte principale delle lipasi sieriche, apparentemente espressa solo a livello delle cellule acinari del tessuto pancreatico. Rispetto

alle altre lipasi, è la più efficace nella conversione di trigliceridi ad acidi grassi liberi a pH ottimale compreso tra 7.4 e 10. Secreta nel duodeno, la sua attività intra-luminale è inibita dalla presenza di sali biliari. Tale inibizione viene rimossa dalla presenza della colipasi, una proteina secreta dal pancreas sottoforma di un precursore inattivo in concentrazioni equimolari con la lipasi ed attivata a livello intestinale dalla tripsina, dopo clivaggio dell'estremità N-terminale. La colipasi forma un complesso con la lipasi ed è essenziale per la sua attività enzimatica¹⁴.

Assieme alla lipasi colipasi-dipendente, il pancreas secerne nel succo duodenale, anche una lipasi stimolata dalla presenza di sali biliari (bile-salt dependent lipase, BSDL), presente anche nel latte materno¹⁸.

La *lipoprotein-lipasi (LPL)* è un dimero unito in maniera non covalente sintetizzato soprattutto dal tessuto adiposo, dal cuore e a livello muscolare¹⁹.

La *lipasi epatica* è sintetizzata esclusivamente dagli epatociti, legata alle cellule sinusoidali attraverso i proteoglicani, da dove viene rilasciata in circolo dopo somministrazione di eparina²¹. Una piccola concentrazione di lipasi epatica è stata individuata nelle ovaie e nei surreni, probabilmente per un legame tessuto-specifico²¹. A differenza della lipasi pancreatica e della LPL, la lipasi epatica non necessita di un cofattore per la sua attività.

La *lipasi endoteliale* è prodotta dall'endotelio, dal polmone, dal fegato, dal rene, dalla tiroide e dalla placenta. Non necessita di un cofattore per la sua azione²⁰.

1.4 FISIOPATOLOGIA DELL'IPERENZIMEMIA PANCREATICA

Gli enzimi pancreatici sono sintetizzati nel reticolo endoplasmatico delle cellule acinose pancreatiche, trasportati da granuli zimogeno inattivo come pro-enzimi²⁵, e quindi rilasciati nel lume degli acini con un processo di esocitosi. Gli enzimi vengono trasportati nel duodeno attraverso il sistema duttale ed attivati dopo il contatto con le enterochinasi dell'orletto-spazzola nel lume dell'intestino tenue²⁵⁻²⁷.

Le amilasi e le lipasi vengono filtrate dal rene^{28, 29}, ma solo il 25% delle amilasi viene riassorbito dal sistema tubulare renale^{29, 30}, mentre il riassorbimento delle lipasi è quasi completa³¹. Le amilasi sono quindi eliminate nel 25% per escrezione urinaria e nel 75% attraverso meccanismi ancora ignoti, probabilmente epatici ed extra-renali, mentre la lipasi viene metabolizzata dai tubuli renali dopo un loro completo riassorbimento³².

In presenza di una malattia pancreatica, il rialzo degli enzimi pancreatici è dovuto ad un aumentato rilascio nel sangue dal pancreas.

Nei soggetti asintomatici con un precedente episodio di pancreatite o con una precedente diagnosi di una malattia del pancreas (ad esempio neoplasia intraduttale papillare mucinosa), il meccanismo della persistenza del rialzo è ancora sconosciuto, anche se è ipotizzabile un meccanismo di ostruzione duttale o di danno diretto acinare.

In assenza di una malattia pancreatica, l'iperenzimemia pancreatica può essere correlata a diversi meccanismi: 1. aumentata liberazione dal pancreas nel siero; 2. riduzione della clearance renale degli enzimi

pancreatici; 3. rilascio nel sangue di enzimi pancreatici di produzione ectopica da altri tessuti.

L'ostruzione del dotto pancreatico ed il danno diretto delle cellule acinari determinano una alterazione del processo di esocitosi nelle cellule pancreatiche, di un entità tale da non indurre una pancreatite, ma sufficiente ad aumentare il rilascio baso-laterale di enzimi pancreatici nel siero (fenomeno di "*leakage*")³³.

In caso di malattie del fegato, l'iperenzimemia può essere secondaria ad un aumento del rilascio di enzimi pancreatici dal tessuto epatico. Alcuni Autori hanno postulato un danno virale diretto sulle cellule pancreatiche acinari³⁴⁻⁴¹, in quanto il virus dell'epatite B^{42, 43} o dell'epatite C^{44, 45} possono essere rilevati nel pancreas.

Malattie renali e l'insufficienza renale provocano un aumento degli enzimi pancreatici secondario ad una ridotta filtrazione glomerulare, con accumulo nel siero.

Il meccanismo dell'iperenzimemia pancreatica associata ad altre condizioni, riportate nella Tabella II, non è ancora noto.

Tabella II: Cause di iperenzimemia pancreatica

Cause	Condizioni/Malattia	Possibile Meccanismo
Aumentato rilascio pancreas dal	Pancreatite (<i>acuta, cronica</i>)	Danno acinare
	Neoplasia pancreatica Neoplasia periampollare	Ostruzione duttale Danno acinare
	Pancreas divisum	Alterato scarico di succo pancreatico in duodeno
	Steatosi pancreatica	Disturbo dell'esocitosi
Riduzione della funzionalità renale	Neoplasia renali Nefropatia interstiziale Glomerulonefrite Tubulopatie	↓ filtrato glomerulare
Riduzione della funzionalità epatica	Epatiti Epatocarcinoma Colestasi Neoplasia periampollare	↑ rilascio epatico
Altre	Macroamilasemia Macrolipasemia	↓ filtrato glomerulare
	Disordini metabolici	Danno acinare ↓ filtrato glomerulare
	Tumori maligni	Produzione ectopica
	Gullo's Syndrome	Mutazioni genetiche
	Malattia celiaca	
	Malattie infiammatorie intestinali	↑ riassorbimento mucosale

E' stato ipotizzato che la patogenesi dell'iperenzimemia nei disordini metabolici (chetoacidosi diabetica, acidosi lattica) possa derivare da un danno diretto sul pancreas o ad una ridotta clearance renale^{32, 46}. Una produzione ectopica di enzimi pancreatici è stata ipotizzata come possibile meccanismo in soggetti con tumore del polmone e dell'ovaio⁴⁷⁻⁵⁷, ma anche in malattie polmonari non maligne, come polmoniti, infarto polmonare e

"*polmone da eroina*"^{50, 58, 59}, così come in caso di patologia ovarica non maligna⁶⁰.

Il meccanismo coinvolto in soggetti con dislipidemia potrebbe essere un accumulo di grasso all'interno delle cellule acinari pancreatiche, con una alterazione del fisiologico processo di esocitosi dei granuli di zimogeno⁶¹.

I macroenzimi (macroamilasi e macrolipasi)^{62, 63} sono enzimi ad alta massa molecolare formate da auto-polimerizzazione o per associazione con proteine nel siero (es. immunoglobuline IgG o IgA). A causa della loro massa molecolare, queste macro-molecole non vengono filtrate dal rene, con un loro accumulo nel sangue.

1.5 SINDROME DI GULLO

Nel 1996 *Gullo* per la prima volta ha introdotto il termine di iperamilasemia cronica non patologica di origine pancreatica¹, conosciuta quindi successivamente come "Sindrome di Gullo"². Questa condizione è caratterizzata da un aumento cronico enzimatico benigno, in assenza di dolore di tipo pancreatico. Consiste in una forma sporadica e una forma familiare (aumento persistente di amilasi e/o lipasi in almeno un membro della famiglia), spesso caratterizzata da ampie e rapide fluttuazioni nei valori di amilasi e lipasi, anche durante lo stesso giorno. Sul piano diagnostico, vista la benignità di tale alterazione bioumorale, veniva consigliata solo un'ecografia addominale, dal momento che altre tecniche di imaging (tomografia computerizzata – TC – dell'addome, risonanza

magnetica – RM – dell'addome o ecoendoscopia – EUS) venivano ritenute costose, invasive in alcuni casi (EUS), e quindi non giustificate.

1.6 MALATTIE DEL PANCREAS E CAPH

Attraverso alcuni studi condotti negli ultimi anni con l'utilizzo della RM con colangio-pancreatografia (MRCP) senza e con stimolo secretinico (s-MRCP) e con EUS, sono stati documentati in un numero significativo di soggetti con iperenzimemia diverse alterazioni morfologiche del pancreas, come il pancreas divisum, la pancreatite cronica iniziale, disfunzione dello sfintere di Oddi, cisti pancreatiche, tumori intraduttali papillari produttori mucina (IPMNs) e neoplasie. La s-MRCP è stata proposta quindi come la tecnica di imaging più appropriata per indagare i soggetti con CAPH.

Nel 2004 Mortelè et al.³ hanno pubblicato uno studio in cui 54 soggetti con iperenzimemia pancreatica venivano sottoposti a s-MRCP. Alterazioni pancreatiche sono state riscontrate in più della metà (57,4%) dei soggetti studiati, significativamente più frequenti che in un gruppo di controllo, quali pancreas divisum (18,5%), pancreatite cronica (16,7%) e cisti pancreatiche (13%).

Nel 2009 Testoni et al.⁴ hanno documentato un quadro radiologico nella norma in solo il 44% di una serie di soggetti con CAPH sottoposti a s-MRCP. I reperti patologici riportati in questo studio sono stati pancreatite cronica (32%), pancreas divisum (8%), disfunzione della papilla di Vater (12%) e cisti del pancreas (4%).

Successivamente, Pezzilli et al.⁵ hanno riportato cause pancreatiche ed extra-pancreatiche che potevano spiegare l'aumento delle amilasi e/o lipasi solo nel 50% di una serie di 75 soggetti con CAPH. Alla s-MRCP sono stati diagnosticati adenocarcinoma del pancreas nel 4% dei casi e alterazioni compatibili con pancreatite cronica lieve nel 27%.

Dopo la pubblicazione di questi studi, Gullo et al.⁶ nel 2009 hanno presentato un ulteriore studio nel quale 63 soggetti con CAPH sono stati sottoposti a MRCP, riscontrando che il 90% di essi non aveva anomalie a livello pancreatico. Nel resto dei soggetti è stato riscontrato un pancreas divisum (3%), piccole cisti pancreatiche (3%), varianti anatomiche del dotto di Wirsung (1,6%) e dilatazione dei dotti pancreatici del secondo ordine (1,6%), tutti condizioni che Gullo comunque non ritiene associate con l'aumento amilasi e/o lipasi.

La maggior parte degli studi pubblicati in letteratura sull'argomento hanno quindi messo in discussione l'ipotesi che l'iperenzimemia pancreatica "asintomatica" sia sempre una condizione benigna.

1.7 LE PROBLEMATICHE CLINICHE

Le problematiche clinico-diagnostiche messe in risalto da Gullo⁶, sono molteplici:

1. le fluttuazioni tipiche degli enzimi pancreatici sierici non dovrebbero verificarsi se la causa è una lesione pancreatica "stabile";
2. le alterazioni pancreatiche non dovrebbero comportare un aumento anche di un solo enzima (amilasi o lipasi), come si osserva in alcuni casi;

3. non esistono evidenze che una isolata cisti pancreatica di piccole dimensioni possa causare un aumento degli enzimi pancreatici sierici;
4. la dilatazione isolata dei dotti pancreatici secondari, e quindi non associata ad altre alterazioni, non ha significato patologico chiaro;
5. una lunga durata di iperenzimemia, anche per molti anni, non è seguita dalla comparsa di sintomatologia clinica.

Queste corrette considerazioni, hanno posto alcune quesiti clinici:

- a. l'iperenzimemia pancreatica è sempre una condizione benigna?
- b. le alterazioni pancreatiche riscontrate sono solo un ritrovamento casuale?
- c. Se non vi è alcuna relazione causale tra iperenzimemia pancreatica asintomatica e le anomalie morfologiche del pancreas, il riscontro di iperenzimemia pancreatica in un soggetto asintomatico è un reperto rilevante da giustificare ulteriori approfondimenti diagnostici?

Al fine di rispondere a queste domande, abbiamo condotto uno studio prospettico con una serie consecutiva di soggetti con iperenzimemia pancreatica asintomatica, più ampia di quelle finora riportate in letteratura. I soggetti sono stati quindi seguiti in follow-up e rivalutati a distanza di anni al fine di valutare l'evoluzione clinica e le eventuali modificazioni morfo-funzionali della ghiandola pancreatica nel tempo.

2. STUDIO DELLA FREQUENZA DELLE ALTERAZIONI MORFOLOGICHE PANCREATICHE E DI LABORATORIO IN SOGGETTI CON CAPH.

Amodio A et al, *Am J Gastroenterology*, 2012; **107(7)**:1089-95.

2.1 SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo dello studio è stato quello di valutare soggetti con iperamilasemia e/o iperlipasemia persistente, in assenza di una storia clinica di patologia pancreatica, per determinare:

- le caratteristiche epidemiologiche;
- la frequenza delle possibili cause clinico-laboratoristiche;
- le alterazioni morfologiche e funzionali documentabili alla colangiopancreatografia con risonanza magnetica (MRCP);
- l'impatto clinico delle alterazioni riscontrate.

2.2 MATERIALI E METODI

Abbiamo prospetticamente arruolato tutti i soggetti afferiti presso l'Istituto del Pancreas dal Gennaio 2005 a Dicembre 2010 per riscontro laboratoristico occasionale di iperamilasemia e/o iperlipasemia, in almeno 3 rilievi in un periodo superiore a 6 mesi.

Sono stati esclusi dallo studio soggetti con:

- sintomatologia di tipo pancreatico;
- attacchi documentati di pancreatite acuta o pregresso riscontro strumentale di patologia pancreatica di tipo infiammatorio o neoplastico;
- precedenti interventi chirurgici su pancreas o sulla papilla di Vater;
- precedenti indagini endoscopiche mediante colangio-pancreatografia retrograda endoscopica (ERCP);
- introito alcolico superiore ai 40 g alcol/die (nel sesso maschile) e 20 g alcol/die (nel sesso femminile);
- clip metalliche, pace-maker, neurostimolatori, presidi anti-contraccettivi tipo spirale per motivi tecnici legati all'esecuzione di MR.

Sono state quindi raccolte informazioni su:

- anamnesi familiare per patologie pancreatiche ed iperenzimemia asintomatica;
- anamnesi fisiologica, con particolare attenzione alle abitudini alcoliche e tabagiche ed all'uso di farmaci;

- storia clinica, pregressi interventi chirurgici intestinali o vascolari, patologie concomitanti.

Inoltre tutti i soggetti sono stati sottoposti a esame obiettivo ed ai seguenti esami di laboratorio, routinariamente eseguiti nel nostro Centro:

- amilasemia totale e pancreatica, amilasuria e lipasemia
- calcemia, fosfatemia e PTH
- bilirubinemia totale e diretta, ALT, AST, γ GT, fosfatasi alcalina;
- anticorpi anti-HCV, anticorpi HbsAb, HbsAg,
- glicemia, colesterolemia totale e frazionata, trigliceridemia, uricemia;
- creatininemia;
- Ca 19-9;
- proteina C reattiva;
- anticorpi anti-transglutaminasi.

Tutte le analisi biochimiche sono state eseguite presso i laboratori del nostro Policlinico. I valori di riferimento sono basati su quelli forniti dalle compagnie che forniscono i kit e validati su un largo numero di soggetti sani.

In particolare, l'amilasemia e l'amilasuria sono state dosate con test enzimatico colorimetrico in vitro (*Roche Diagnostic GmbH, Mannheim*). I valori di riferimento del nostro Laboratorio sono compresi tra 28 e 100 U/l per l'amilasi totale sierica, 13-53 U/l per l'amilasi pancreatica sierica, 60-400 U/l per l'amilasi nelle urine.

La lipasemia è stata dosata con metodo colorimetrico (Roche Diagnostic GmbH, Mannheim). I valori di riferimento sono compresi tra 13-60 U/l.

Iperamilasemia salivare è stata definita come aumento dell'amilasemia totale e normalità dell'amilasemia pancreatico.

Nei soggetti con amilasemia totale aumentata e amilasuria nella norma e clearance renale nella norma, è stata posta diagnosi di macroamilasemia.

E' stato eseguito, inoltre, il dosaggio fecale dell'elastasi 1 fecale su campione di feci fresco. Il dosaggio è stato ottenuto mediante un test ELISA a sandwich con due anticorpi monoclonali che riconoscono esclusivamente l'elastasi 1 umana. E' stato utilizzato, a tale scopo, un kit commerciale (ScheBo, Pancreatic Elastase 1, Biotech, Giessen, Germania) e la concentrazione dell'elastasi è stata determinata con metodo spettrofotometrico .

Tutti i soggetti sono stati sottoposti a MR + MRCP basale e dopo stimolazione della secrezione (acqua e bicarbonati) pancreatico con secretina. Le immagini sono state ottenute con un'apparecchiatura Magnetom della ditta Siemens (*Erlangen, Germania*), con l'impiego di una bobina di superficie multicanale ("*phased array*").

Tutti i soggetti erano a digiuno da almeno 5 ore prima dell'esecuzione dell'esame. Prima dell'esame sono stati somministrati a tutti i soggetti 200 ml di mezzo di contrasto (mdc) orale superparamagnetico negativo, sospensione di ferumoxsil (*Lumirem, Laboratoire Guerbet, Aulnay-sous-Bois, Francia*), per eliminare il segnale dei liquidi eventualmente presenti nello stomaco e nel duodeno.

Sono state dapprima impiegate sequenze assiali T1-dipendenti con eco di gradiente (FMSPGR) con i seguenti parametri: TR/TE 160 /4,2 ms, spessore 8 mm con un mm di intervallo, matrice 256x1102, 1 NEX, FOV di 40 cm, durata dell'acquisizione 24 s. La stessa sequenza è stata, poi, ripetuta con la saturazione del grasso, mirata sul pancreas.

Sequenze assiali Single Shot Fast Spin Echo (SSFSE) con i seguenti parametri: TR/TE 30000/110, matrice 256x256, 0,5 NEX, spessore della scansione 8 mm, intervallo 1 mm.

Infine, sono state impiegate delle sequenze pancreatografiche sul piano assiale SSFSE mirate sul dotto pancreatico con i seguenti parametri: TR infinito, TE 1100-1400 msec, spessore di 35-45 mm, matrice 512x256, 0,5 NEX, FOV di 30-40 cm, durata dell'acquisizione 2 s.

Con questi parametri vengono visualizzate solamente le strutture ripiene di fluido stazionario, con perdita del segnale delle altre strutture. Non è stato eseguita post elaborazione delle immagini.

Dopo l'acquisizione delle immagini basali, è stata somministrata secretina ricombinante umana (*Secrelux, Goldham-Bioglan, Zusmarhausen Germany*) per via endovenosa in bolo al dosaggio 1 U/kg di peso corporeo. Sono state quindi ottenute delle immagini pancreatografiche ogni 30 secondi, fino a 10 minuti dopo l'iniezione.

In un precedente studio è stato rilevato che il fluido pancreatico e il m.d.c. paramagnetico all'interno del duodeno non si miscelano, evitando, quindi, indesiderate riduzioni del segnale del succo pancreatico all'interno del duodeno.

Le immagini MR sono state analizzate in maniera indipendente da 2 esperti in diagnostica per immagini bilio-pancreatica come normali o patologiche ed i dubbi sono stati risolti per consenso.

Le immagini sono state valutate come normali o patologiche in base ad una analisi qualitativa e quantitativa.

L'analisi qualitativa (morfologica) ha incluso un giudizio su:

1. struttura ghiandolare;
2. visualizzazione e dimensioni del dotto pancreatico principale;
3. visualizzazione dei dotti secondari;
4. presenza di restringimenti (stenosi);
5. presenza di difetti di riempimento;
6. presenza di anomalie anatomiche;
7. riempimento duodenale dopo stimolo secretinico.

L'analisi quantitativa (funzionale) ha compreso le dimensioni del dotto pancreatico principale nelle condizioni basale e a 10 minuti dopo l'iniezione di secretina. Le misurazioni del calibro del dotto pancreatico sono state eseguite elettronicamente sullo schermo, nella stessa localizzazione. In analogia con quanto riportato da Matos e coll.⁶⁴, è stato valutato il grado di riempimento del duodeno sull'ultima immagine dello studio dinamico, indice della secrezione del pancreas esocrino, che è stato calcolato come segue:

- 0 = assenza di secrezione
- 1 = fluido limitato al bulbo duodenale
- 2 = riempimento fino al ginocchio inferiore

- 3 = riempimento oltre il ginocchio inferiore.

Lo scarico pancreatico in duodeno è stato giudicato ridotto quando il riempimento duodenale era inferiore a 3.

Un rallentato scarico pancreatico è stato definito come una evidenza di dilatazione diffusa dei dotti di II ordine e/o diametro del dotto pancreatico principale a 10 min dallo stimolo maggiore del diametro misurato prima dello stimolo.

2.3 STATISTICA

L'analisi statistica è stata condotta utilizzando l'analisi della varianza e il t-test di student per dati parametrici ed il test di Kruskal Wallis e di Mann Withney U per i dati non parametrici.

Per il confronto tra dati categorici è stato utilizzato il test del chi quadro ed il test esatto di Fischer, ove appropriati.

E' stato utilizzato il programma statistico SPSS 17 (SPSS Inc., Chicago, IL).

2.4 RISULTATI

Abbiamo studiato 163 soggetti (97 maschi, 66 femmine; età media 49.8 ± 13.6 anni, range 18-80 anni). Tre soggetti non hanno eseguito la RM addome per claustrofobia e sono stati quindi esclusi dallo studio. Sono stati quindi analizzati 160 soggetti (94 maschi, 66 femmine; età media 49.6 ± 13.6 anni).

I motivi del dosaggio degli enzimi pancreatici sierici sono stati: check-up in 78 soggetti (49.4%), dolore addominali ai quadranti inferiori in 40 (25%), dispepsia in 11 (6.9%), diarrea in 8 (5%), riscontro di iperenzimemia nei familiari in 4 (2.5%), aumento delle transaminasi in 5 (3.1%), altre cause in 10 soggetti (6.3%).

L'intervallo tra il primo riscontro di iperenzimemia pancreatica e la nostra osservazione variava da 1 anno a 15 anni, con una media di 3.3 ± 3.9 anni. Un totale di 23 soggetti (14%) sono stati osservati entro 1 anno, 50 (31%) tra 1 e 2 anni, 25 (16%) tra 2 e 3 anni, e i restanti 62 soggetti (39%) dopo 3 anni dal primo riscontro di aumento degli enzimi pancreatici. Dal primo rilievo alla nostra valutazione, nessun paziente ha riferito la comparsa di sintomatologia dolorosa di tipo pancreatico.

Tutti i soggetti sono stati sottoposti a dosaggio di amilasemia pancreatica e lipasemia. In tutto, 51 soggetti (32%) avevano iperamilasemia, 9 (6%) iperlipasemia, e 100 (62%), un incremento di entrambi gli enzimi pancreatici sierici. In questi ultimi, c'era una lieve correlazione tra la quantità di aumento degli enzimi ($R = 0,221$; $P = 0,027$). Un aumento

dell'amilasi sierica è stato osservato in 151 soggetti (94%; range: 1,2-40 volte maggiore del limite superiore di riferimento). Esso era compreso tra 1,2 e 2 volte il limite superiore di norma in 101 (67%) soggetti, tra 2.1 e 3 volte in 24 (16%) soggetti, e > 3 volte il limite superiore di norma in 26 (17%) soggetti. Un aumento della lipasi nel siero è stato trovato in 109 soggetti (68%; range: 1,2-32 volte maggiore del limite superiore di riferimento). Esso era compreso tra 1,2 e 2 volte il limite superiore di norma in 52 (48%) soggetti, tra 2.1 e 3 volte in 11 (10%) soggetti, e > 3 volte il limite superiore di norma in 46 (42%) soggetti. Settantuno soggetti (44,4%) hanno avuto un aumento di tre volte la norma delle amilasi e / o lipasi sieriche

Le patologie concomitanti, l'uso concomitante di farmaci, i pregressi interventi chirurgici sono riportati nelle Tabelle III, IV e V.

Tabella III: Patologie concomitanti nei soggetti in studio.

Tipo Patologia	%
Litiasi-fango biliare	25
Ulcera peptica - MRGE	22
Ipertensione arteriosa	16
Tiroidite	11,6
Anemia	5,4
Diabete mellito	5,3
Osteoporosi	5,3
Diverticoli - Polipi colon	5
Reumatologiche (RAA, Sjogren)	4,4
Litiasi renale	3,5
Depressione	3
Allergie - orticaria	2,6
Emicrania	2,6
Ipertrofia prostatica	2,6
IBD	1,7
Insufficienza renale cronica	1,7

Tabella IV: Terapia farmacologia in atto nei soggetti in studio.

Tipo Farmaci	%
PPI	25
Anti-ipertensivi	18
UDCA	16
Psicoanalettici	7,1
Tiroxina	6,2
Enzimi pancreatici	6
Antidiabetici orali	5,3
Fosfonati+Vit D	5,3
Anticoncezionali+estrogeni	3,5
Antiallergici	2,6

Tabella V: Pregressi interventi chirurgici nei soggetti in studio.

Tipo intervento chirurgico	%
Colecistectomia	15
Appendicectomia	11
Tonsillectomia	3,5
Istero-annessiectomia	2,6
Mastectomia	1
Tiroidectomia	1

Familiarità per patologie pancreatiche è stata osservata in 26 su 133 soggetti (19,5%). Il dosaggio degli enzimi pancreatici sierici non è stata eseguito, anche se raccomandato, nei parenti di 20 soggetti, mentre 7 soggetti non avevano alcun parente di primo grado in vita. Nei parenti di primo grado è stata riportata una patologia pancreatica in 15 su 153 soggetti (9,8%) (adenocarcinoma pancreatico: 8, pancreatite cronica: 3, pancreatite acuta: 3).

Per quanto riguarda le abitudini voluttuarie, su tutti i soggetti in analisi, 36 (22,5%) bevevano <40 grammi di alcol/die (14 soggetti bevevano 1-10 g, 13 soggetti 11-20 g, e 9 soggetti 21-39 g di alcol) e 47 (33,8%) erano fumatori (12 ± 9 sigarette/giorno). Un paziente ha dichiarato inoltre di far uso di cocaina. Ventuno soggetti (13%) al momento della visita erano sottopeso, 83 (52%) avevano un normale indice di massa corporea, 51 (32%) erano in sovrappeso, e 5 (3%) erano obesi (indice di massa corporea >30 kg/m²).

2.4.1 VALUTAZIONE BIOUMORALE

I livelli degli enzimi pancreatici riscontrati alla nostra osservazione ed l'incremento del loro aumento espresso in numero di volte rispetto al LSN (nei soggetti con valori patologici) sono riportati nella Tabella VI.

Nel 12% dei casi abbiamo posto diagnosi di iperamilasemia salivare.

Tabella VI: Livelli di amilasemia totale e pancreatica, di amilasuria e di lipasemia riscontrati alla nostra osservazione e loro aumento in volte rispetto ai limiti superiori di norma

TIPO DI DOSAGGIO	N.	VALORI PATOLOGICI	INCREMENTO	
			media \pm DS	range
Amilasemia totale	159	78%	2.2 \pm 2.6	1.1 – 22.8
Amilasemia pancreatica	152	66.8%	2.6 \pm 2.9	1.1 – 23
Amilasuria	130	60%	2 \pm 1.1	1.1 – 7.5
Lipasemia	159	51%	3.4 \pm 4	1.1 – 27.6

Le potenziali cause di iperenzimemia pancreatica sul piano clinico-laboratoristico sono riportate nella Tab. VII.

Settantanove soggetti (49%) avevano valori di colesterolo e trigliceridi nella norma, mentre nei restanti 81 (51%) è stata documentata una dislipidemia, ipercolesterolemia in 57 (36%), ipertrigliceridemia in 5 (3%) e dislipidemia mista in 19 (12%). I valori medi di colesterolemia nei soggetti ipercolesterolemici era di 224 \pm 32 mg/dl e quelli di trigliceridemia nei soggetti ipertrigliceridemia di 191 \pm 36 mg/dl.

Una nuova diagnosi di insufficienza renale efficienza è stata fatta in 2 soggetti (1,3%), di epatite virale in 7 soggetti (4,4%), e di malattia celiaca in 2 soggetti (1,3%).

Tab. VII: Potenziali fattori associati di iperenzimemia sul piano clinico-laboratoristico.

CAUSA	%
Familiare	19.5
Salivare	9.5
Macroamilasemia	13
Celiachia	1.3
Epatite virale	4
Insufficienza renale cronica	1.7
Dislipidemia	51
Ipercolesterolemia	36
Ipertrigliceridemia	3
Mista	12

Centodiciotto soggetti (74%) sono stati sottoposti a dosaggio dell'elastasi-1 fecale per valutare la funzione esocrina pancreatica. L'elastasi-1 fecale è risultata nei limiti di norma in 112 soggetti su 118 (95%) e lievemente ridotta (tra 100 e 200 $\mu\text{g/g}$ feci) in 6 (5%) mentre nessun soggetto mostrava una marcata riduzione dell'elastasi-1 fecale. Undici soggetti (6.9%) erano diabetici, tutti di tipo II non insulino-dipendente. Nessuno dei soggetti con lieve riduzione dell'elastasi-1 fecale era diabetico.

2.4.2 VALUTAZIONE RADIOLOGICA

In 160 su 163 soggetti è stata eseguita una valutazione morfologica del parenchima e del sistema duttale pancreatico attraverso RM addome con sequenze colangio-pancreatografiche basali. Tre soggetti non hanno eseguito la RM addome per claustrofobia al momento dell'esame.

Anomalie anatomiche del sistema duttale pancreatico sono state riscontrate in 24 soggetti (15%). Pancreas divisum completo è stato riscontrato in 13, pancreas divisum incompleto in 9, pancreas anulare in 2. Diciassette soggetti portatori di tali anomalie anatomiche su 24 (70.8%) avevano una s-MRCP patologica rispetto ai 63 su 136 soggetti (46,3%) con un sistema duttale pancreatico normale ($P= 0.045$). Tutti i 5 casi di Santorinicele erano associati ad anomalie anatomiche del sistema duttale (20,8%) e mai riscontrati in soggetti con un sistema duttale pancreatico normale ($p < 0,0001$).

Riscontri patologici alla MRCP sono stati riscontrati in 44 soggetti (27,5%), mentre alterazioni dopo s-MRCP riscontrate in 80 soggetti (50%, $p < 0,0001$).

Le Figure 1-4 mostrano alcune alterazioni patologiche evidenziate alla MRCP e s-MRCP.

Fig.1: Reperto MR (A) con evidenza di piccola lesione iperintensa (riscontro successivo di tumore endocrino) al corpo del pancreas (freccia) che ostruisce il dotto di Wirsung con dilatazione a monte. Tale ostruzione sul dotto pancreatico principale è ben visibile alla MRCP (B) (freccia).

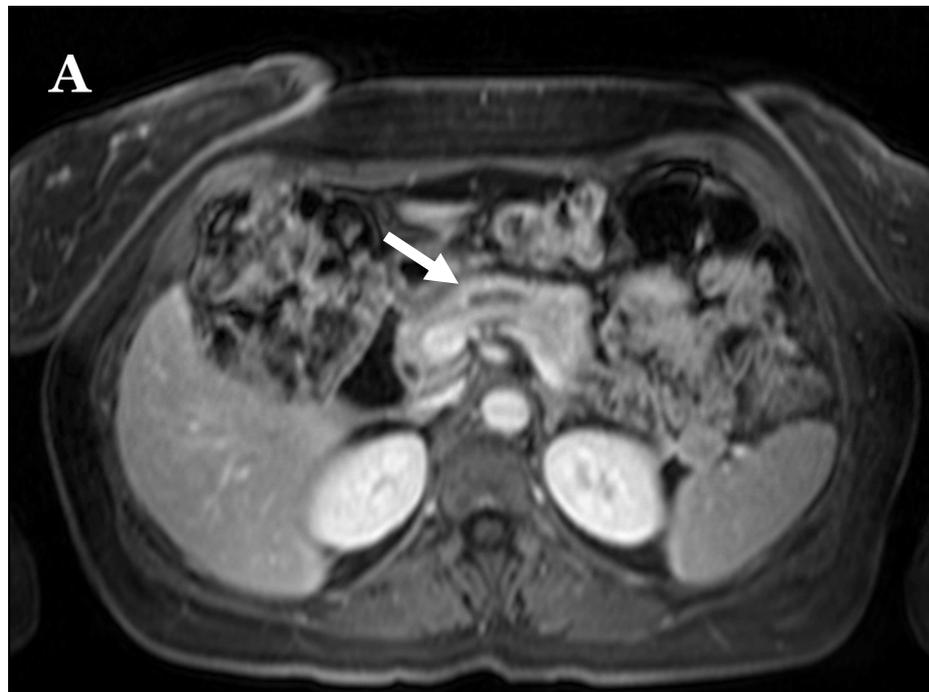


Fig.2: Reperto MRCP (A) che documenta lesioni cistiche del fegato (amartomi biliari) e due piccole ectasie duttali periferiche compatibili con neoplasia intraduttale mucino-secrente di tipo multi-focale periferico (freccette). Alle sequenze assiali (B), è visibile la sede intra-pancreatica delle lesioni (freccette).

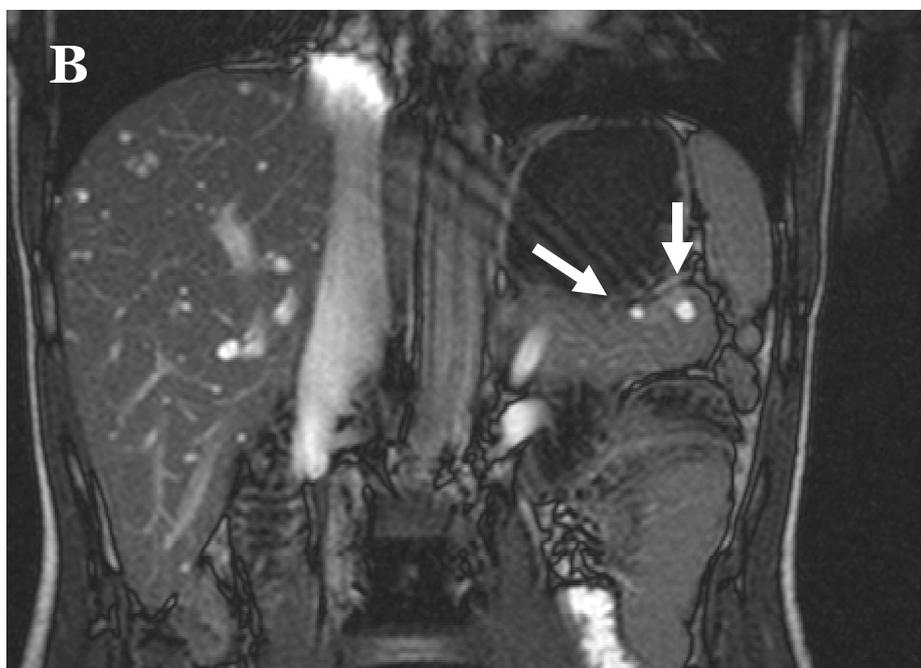
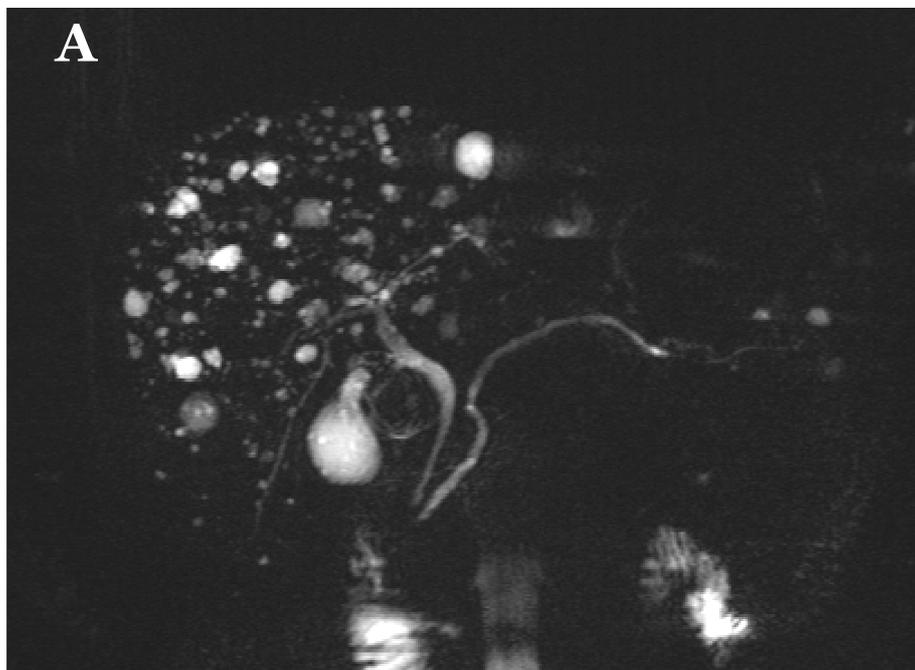


Fig 3: Reperto MRCP prima (A) e dopo (B) somministrazione di secretina, mostrante una dilatazione del segmento distale del dotto di Santorini (Santorinicele) (A) che si dilata leggermente dopo stimolo secretinico (B).

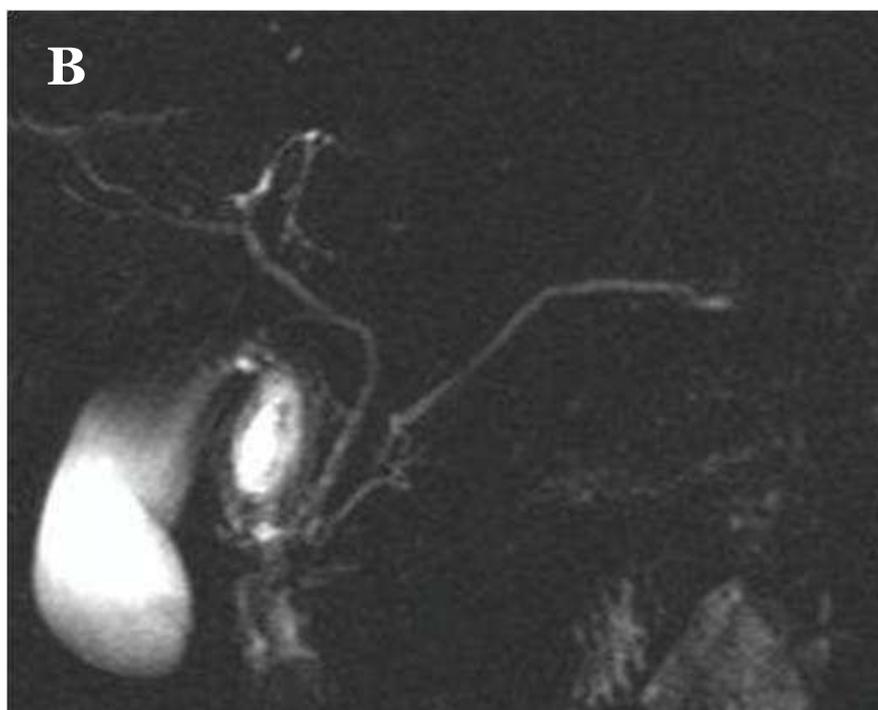
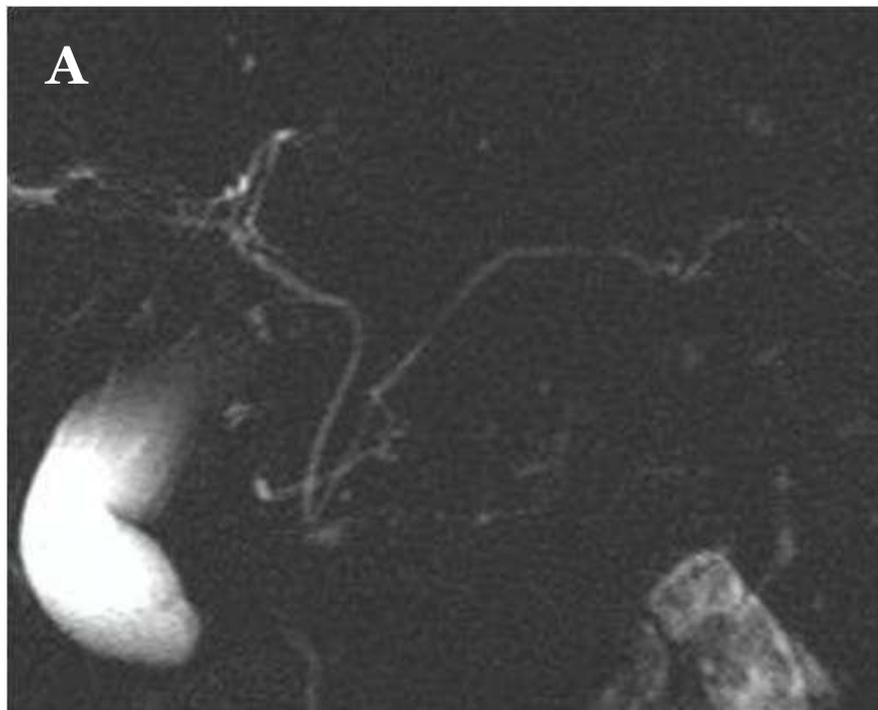
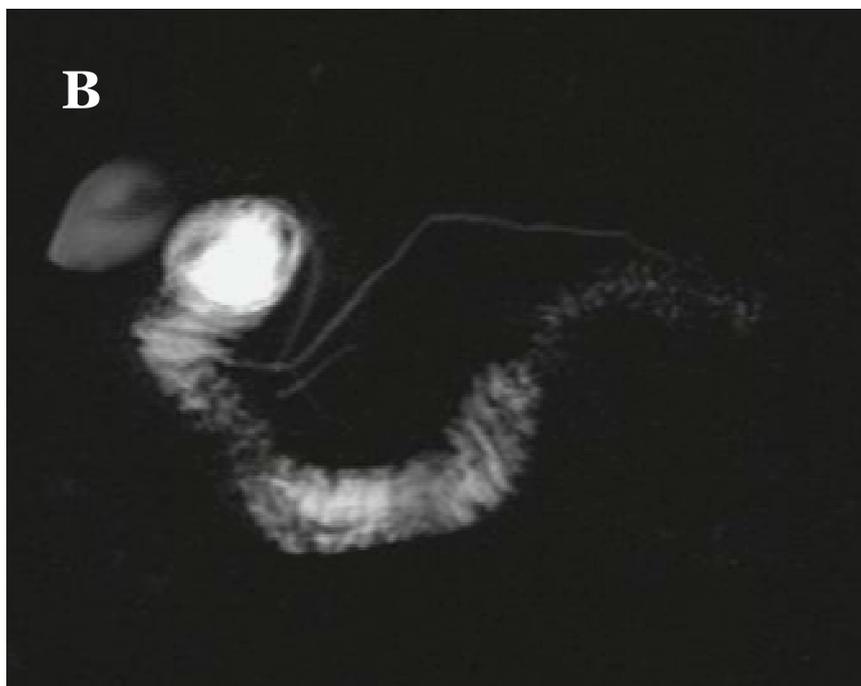
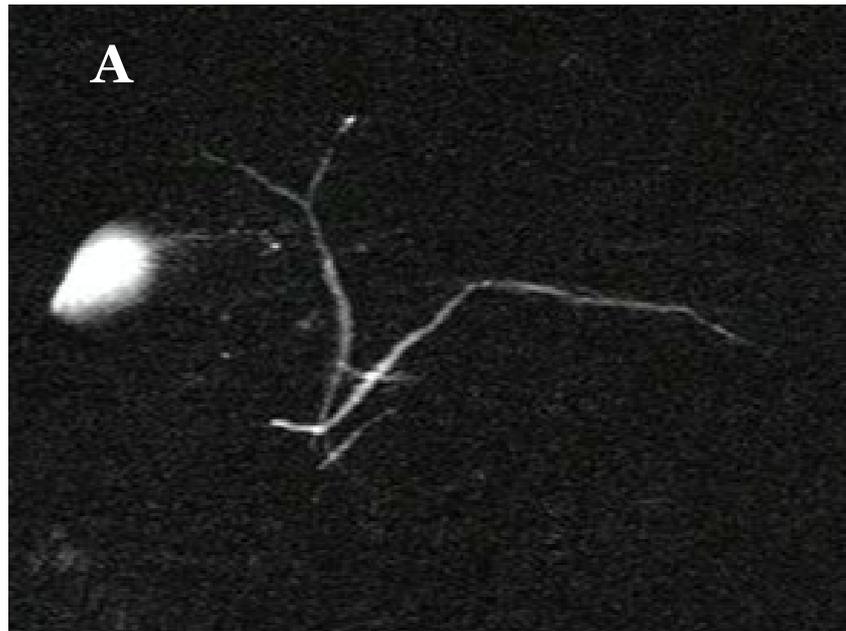


Fig 4: Reperto MRCP prima (A) e dopo (B) somministrazione di secretina, che mostra un quadro di pancreas divisum con normale scarico pancreatico dopo stimolo.



La Tabella VIII riporta le alterazioni riscontrate alla MRCP e s-MRCP. Differenze statisticamente significative si sono riscontrate nella frequenza di alterazioni funzionali dopo s-MRCP rispetto alla normale MRCP, in particolare per quanto riguarda la dilatazione completa del dotto pancreatico principale (19.4% vs 4.4%, $p < 0.0001$), le dilatazioni diffuse dei dotti di secondo ordine (25.6% vs 3.1%, $p < 0.0001$), lo ritardato svuotamento del secreto pancreatico in duodeno (14.4% vs 0%, $p < 0.0001$). Complessivamente, la somministrazione di secretina ha permesso un guadagno diagnostico del 23.1% (reperti normali riscontrati nel 73.1% dei soggetti dopo MRCP vs 50% dopo s-MRCP, $P < 0.0001$).

Nessuna differenza è stata osservata nel tasso di bevitori nei 32 soggetti con diagnosi di pancreatite cronica iniziale rispetto agli 80 soggetti con risonanza magnetica nella norma (34% vs 43%, rispettivamente, $p =$ non significativa). Lo stesso vale per i fumatori (31% vs 27%, rispettivamente, $p =$ non significativa).

Le diagnosi definitive delle malattie pancreatiche riscontrate sono riportate in Tabella IX. Nessuna differenza statisticamente significativa è stata riscontrata nella frequenza di alterazioni patologiche tra soggetti con CAPH familiare e quelli con la forma sporadica, così come tra i soggetti con un aumento isolato di amilasi o lipasi e quelli con un aumento di entrambi gli enzimi.

Tabella VIII : Riscontri patologici alla RM prima (MR-MRCP) e dopo stimolo secretinico (s-MRCP) in 160 soggetti con CAPH. DPP = dotto pancreatico principale.

Riscontri RM	RM-MRCP	MRCP-s	p
Normale	117 (73.1%)	80 (50%)	<0.0001
Cisti	4 (2.5%)	4 (2.5%)	Ns
Dilatazione diffusa del DPP	7 (4.4%)	31 (19.4%)	<0.0001
Dilatazione focale del DPP	7 (4.4%)	11 (6.9%)	Ns
Diffusa dilatazione dotti 2 ⁱ	5 (3.1%)	41 (25.6%)	<0.0001
Dilatazione focale dotti 2 ⁱ	15 (9.4%)	17 (10.6%)	Ns
Santorinicele	2 (1.2%)	5 (3.1%)	Ns
Ritardato svuotamento del DPP	0	23 (14.4%)	<0.0001
Masse	5 (3.1%)	5 (3.1%)	Ns
N. di soggetti con >1 riscontri	43 (26.9%)	80 (50%)	<0.0001

La frequenza di alterazioni pancreatiche alla s-MRCP, ma non alla MR-MRCP, nei 78 soggetti del tutto asintomatici era significativamente più alta di quella osservata in soggetti con sintomi aspecifici prima dell'arruolamento nello studio (Tabella X). In 23 soggetti (14,4%), la diagnosi finale ha avuto un impatto clinico rilevante. Infatti, cinque soggetti (3,1%) sono stati sottoposti ad intervento chirurgico, tre per tumore endocrino, uno per adenocarcinoma pancreatico e uno per IPMN centrale. Inoltre, per 18 soggetti (11,3%) è stato necessario iniziare un follow-up (17 per IPMN dei dotti di secondo ordine e 1 per tumore endocrino di piccole dimensioni in paziente con comorbidità).

Il tempo tra il primo riscontro di iperenzimemia pancreatica e l'esecuzione di RM addome non è risultato differente tra questi 23 soggetti ($3,3 \pm 3,8$ anni) e i restanti 137 soggetti ($3,5 \pm 4,2$ anni).

Tabella IX: Diagnosi finale delle alterazioni pancreatiche riscontrate alla RM/MRCP-s sulla base della elevazione degli enzimi sierici pancreatici e della presenza di iperenzimemia pancreatica familiare (p=ns per tutti i parametri).

IPMN=Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm; PC= pancreatite cronica; SOD= disfunzione dello sfintere di Oddi; PET= tumore neuroendocrino pancreatico; PA= adenocarcinoma pancreatico

Diagnosi finale	Enzimi Pancreatici Sierici			CAPH Familiare	
	Tutti 160 soggetti	↑ Amilasi o ↑ Lipasi 60 soggetti	↑ Entrambi 100 soggetti	No 107 soggetti	Si 26 soggetti
Normale	80 (50%)	31 (51.7%)	49 (49%)	55 (51.4%)	11 (42.3%)
IPMN	18 (11.2%)	5 (8.3%)	13 (13%)	12 (11.2%)	3 (11.5%)
Cisti	4 (2.5%)	2 (3.3%)	2 (2%)	2 (1.9%)	0
PC iniziale	32 (20%)	11 (18.3%)	21 (21%)	21 (19.6%)	6 (23%)
SOD	16 (10%)	6 (10%)	10 (10%)	9 (8.4%)	4 (15.4%)
Santorinicele	5 (3.1%)	5 (8.3%)	0	4 (3.7%)	1 (3.8%)
PET	4 (2.5%)	0	4 (4%)	3 (2.8%)	1 (3.8%)
PA	1 (0.6%)	0	1 (1%)	1 (0.9%)	0

Tabella X: riscontri patologici alla RM prima (MR-MRCP) e dopo stimolo secretinico (s-MRCP) in soggetti con CAPH divisi in quelli sempre asintomatici e con sintomi aspecifici prima dell'arruolamento.

DPP= dotto pancreatico principale

Parametri	MR-MRCP		p	s-MRCP		p
	Asintomatici N=78	Sintomi aspecifici N=82		Asintomatici N=78	Sintomi aspecifici N=82	
Normale	54 (69.2%)	63 (76.8%)	Ns	33 (42.3%)	47 (57%)	0.041
Cisti	4 (5.1%)	0	Ns	4 (5.1%)	0	Ns
Diffusa dilatazione DPP	4 (5.1%)	3 (3.7%)	Ns	18 (23.1%)	13 (15.9%)	Ns
Dilatazione settoriale DPP	3 (3.8%)	4 (4.9%)	Ns	5 (6.4%)	6 (7.3%)	Ns
Dilatazione diffusa dotti 2°	3 (3.8%)	2 (2.4%)	Ns	23 (29.5%)	18 (22%)	Ns
Dilatazione focale dotto 2°	7 (9%)	8 (9.8%)	Ns	8 (10.3%)	9 (11%)	Ns
Santorinicele	2 (2.6%)	0	Ns	4 (5.1%)	1 (1.2%)	Ns
Ritardato svuotamento	–	–	Ns	14 (17.9%)	9 (11%)	Ns
Masse	3 (3.8%)	2 (2.4%)	Ns	3 (3.8%)	2 (2.4%)	Ns
N. di sogg. con >1 riscontro	24 (30.8%)	19 (23.2%)	Ns	45 (57.7%)	35 (42.7%)	0.041

L'età media dei soggetti con alterazioni strumentali alla MR non era significativamente differente da quella dei soggetti con indagine normale (rispettivamente, 52.7 ± 10.9 vs 47.7 ± 15.3 anni; $p=ns$). Anche la durata dell'iperenzimemia pancreatica prima della nostra osservazione non era differente in maniera statisticamente significativa tra i soggetti con alterazioni strumentali alla MR rispetto a quella dei soggetti con indagine normale (rispettivamente 2.6 ± 2.9 vs 4.2 ± 5.1 anni; $p=ns$).

2.5 DISCUSSIONE

Il risultato principale di questo studio è il riscontro di anomalie pancreatiche alla MRCP nella metà dei soggetti indagati con CAPH. Questi risultati sono simili a quelli osservati negli studi precedenti, dove la presenza di reperti anomali alla MRCP nei soggetti con CAPH è compreso tra 50 al 73% dei casi⁴⁻⁷. Circa due soggetti su tre mostravano un concomitante aumento di entrambi gli enzimi sierici pancreatici. Tale rilievo, assieme a quello che in una percentuale non trascurabile dei casi l'incremento è maggiore di 3 volte il limite superiore della norma, ha come conseguenza che, in caso di comparsa di sintomatologia dolorosa aspecifica addominale, alla maggior parte di questi soggetti possa essere formulata erroneamente una diagnosi di malattia infiammatoria pancreatica (pancreatite acuta, ricorrente o cronica) con tutte le implicazioni che questo comporta, come, ad esempio, un ricovero

ospedaliero inappropriato, ma anche il trattamento con terapia enzimatica sostitutiva per os, come osservato in alcuni dei nostri soggetti (6 %).

In questo studio i 160 soggetti analizzati non avevano riscontro di alterazioni pancreatiche prima della nostra osservazione, nonostante tutti avessero già eseguito delle indagini strumentali (US \pm CT). Quindi nella nostra coorte ci sono solo soggetti con indagini strumentali eseguite in precedenza che erano risultate nella norma, e questo può rappresentare un bias di selezione.

La diagnosi finale ha avuto un impatto clinico nel 14,4% dei soggetti: 3,1% dei casi hanno subito un intervento chirurgico per riscontro di patologia neoplastica del pancreas (tumore endocrino, IPMN centrale e adenocarcinoma) e un ulteriore 11,3% avrà bisogno di follow-up per una diagnosi di IPMN dei dotti di II ordine o per piccola neoplasia endocrina, senza differenze nell'incidenza tra forme familiari e sporadiche di CAPH.

In 11 soggetti (6,9%) è stata effettuata diagnosi di epatite virale, insufficienza renale, e di malattia celiaca. Queste malattie possono essere associate ad un aumento nel siero amilasi e/o lipasi, come suggerito in precedenza⁸. Nonostante la loro bassa incidenza, in soggetti con CAPH possono quindi essere proposti uno screening per l'epatite virale, esami per valutare la funzionalità renale e la ricerca della presenza di anticorpi anti-transglutaminasi.

Tra gli esami di laboratorio alterati, merita attenzione il riscontro di dislipidemia nella popolazione in studio, che ha raggiunto il 47% (prevalentemente legata ad ipercolesterolemia), prevalenza sicuramente aumentata rispetto alla popolazione generale (circa 30%)⁶⁵. E' stato

ipotizzato che la presenza di dislipidemia possa rappresentare, analogamente a quanto osservato nel fegato, una possibile causa di aumento sierico degli enzimi pancreatici per un disturbo del trasporto intracellulare degli zimogeni pancreatici. Questo dato risulta, tuttavia, merita un ulteriore approfondimento, dal momento che in questo studio non abbiamo studiato il contenuto in grasso della ghiandola pancreatica, che dovrà essere valutato con attenzione nei prossimi studi.

Familiarità per patologie pancreatiche (adenocarcinoma duttale, pancreatite acuta, ricorrente e cronica) è stata riscontrata nel 10% dei nostri soggetti. In particolare un caso di adenocarcinoma duttale era stato già diagnosticato in un gemello omozigote di un paziente con iperenzimemia pancreatica. La presenza di familiarità per patologie pancreatiche, in particolare per il cancro, implicherà un attento follow-up clinico-strumentale in tali soggetti.

L'ipotesi che l'iperenzimemia possa essere associata ad un fenomeno ostruttivo può essere applicata anche nei soggetti con diagnosi finale di disfunzione dello sfintere di Oddi (circa 10% dei soggetti). La diagnosi di SOD eseguita con s-MRCP è dibattuta, ma in uno studio⁶⁶ è stata osservata una forte correlazione tra i risultati ottenuti con s-MRCP e quelli con la manometria dello sfintere di Oddi in soggetti affetti da pancreatite ricorrente, mentre non sono state trovate correlazioni nella SOD di tipo II e di tipo III sia biliare che pancreatica^{67, 68}. L'Iniezione di secretina durante MRCP migliora la morfologia del dotto pancreatico principale e dei dotti secondari, fornendo informazioni sulla dinamica del deflusso pancreatico^{64, 69, 70}. Pertanto, uno svuotamento anormale del dotto

pancreatico principale alla s-MRCP potrebbe indicare un meccanismo ostruttivo a livello della papilla di Vater in caso di SOD, a livello della papilla minor in presenza di Santorinicele o di alterazioni anatomiche (pancreas divisum), e del dotto pancreatico principale in caso di tumori pancreatici. L'assenza di queste lesioni nello studio di Gullo et al.⁶ può essere connesso alla mancanza di stimolazione della secretina durante MRCP. Nel nostro studio, la dilatazione diffusa del dotto pancreatico principale e dei dotti secondari ed il rallentato deflusso in duodeno sono stati osservati più frequentemente dopo stimolazione con secretina.

Alterazioni suggestive per pancreatite cronica iniziale, come la presenza di dilatazione del dotto pancreatico principale e dei dotti secondari, sono state riscontrate nel 20% dei soggetti. La dilatazione dei dotti pancreatici secondari in soggetti affetti da pancreatite è stato suggerito essere un segno precoce di pancreatite cronica^{69, 71}. Tuttavia, il vero significato di questi cambiamenti in soggetti con CAPH è ancora poco chiaro. Una possibile spiegazione di queste alterazioni può essere la presenza di un rallentato scarico del deflusso pancreatico in duodeno, non in grado di innescare il processo infiammatorio (pancreatite), ma sufficiente ad indurre un disturbo del normale processo di esocitosi pancreatico intracellulare e, quindi, una dispersione di enzimi pancreatici nel sangue attraverso la membrana basolaterale della cellula acinare, come già suggerito in letteratura⁸. Nonostante il fatto che abbiamo arruolato soggetti con una assunzione di alcol quotidiano <40 mg, il 22,5% dei soggetti sono risultati essere bevitori moderati ed il 33,8% erano dei fumatori moderati, entrambi noti fattori di rischio per pancreatite cronica.

Tuttavia, non abbiamo riscontrato differenze significative nella presenza di segni iniziali di pancreatite cronica fra i bevitori/fumatori moderati e i non bevitori/fumatori. Non si può quindi concludere che queste alterazioni possono essere indotte da basse quantità di alcol o di fumo di sigaretta.

Solo uno studio di follow-up può confermare che alcuni dei soggetti che soffrono di iperenzimemia cronica asintomatica hanno una forma di iniziale pancreatite cronica “painless”, che evolverà nel tempo verso la forma conclamata di pancreatite cronica.

2.6 CONCLUSIONI

1. Alterazioni morfologiche o funzionali alla MRCP a carico del sistema duttale pancreatico sono documentabili in circa metà dei soggetti con iperamilasemia e/o iperlipasemia.
2. Una causa laboratoristica o familiare di iperenzimemia pancreatica può essere riscontrata in circa la metà dei casi, ma è comunque opportuno sottoporre i soggetti ad approfondimento diagnostico mediante s-MRCP
3. In una percentuale significativa dei casi (14.4%), le anomalie riscontrate alla MR sono state seguite in follow-up clinico-radiologico o l'intervento chirurgico.

3. STUDIO DI FOLLOW-UP

3.1 INTRODUZIONE

Dai risultati del primo studio, abbiamo quindi documentato che nel 14.4% dei soggetti con CAPH sono state riscontrate alterazioni pancreatiche all'imaging che hanno implicato un trattamento chirurgico od il follow-up clinico-strumentale. In una percentuale significativa di casi (30%), sono state riscontrate alterazioni all'imaging compatibili con una patologia funzionale (disfunzione dello sfintere di Oddi) od organica (pancreatite cronica, Santorinicele) del pancreas. Il significato clinico di tali alterazioni, tuttavia, non è chiaro. Dal momento che non abbiamo un gruppo di controllo, esse potrebbero rappresentare alterazioni aspecifiche prive di significato clinico, oppure uno stadio iniziale di una patologia pancreaticata. Non sono presenti in letteratura studi che hanno seguito nel tempo soggetti con CAPH, al fine di valutare la comparsa di sintomatologia clinica e documentare un'evoluzione di queste alterazioni pancreatiche all'imaging.

In letteratura sono presenti 2 lavori che hanno studiato gruppi di soggetti in età pediatrica, seguiti in follow-up e sottoposti a controlli bioumorali ed ecografie periodiche^{72, 73}, che in un breve follow-up non hanno documentato una evoluzione del quadro clinico e strumentale (all'ecografia). Inoltre Gullo et al hanno seguito nel tempo 23 famiglie di soggetti con sindrome di Gullo che sia strumentalmente (all'ecografia

addominale) che clinicamente non hanno mostrato un quadro evolutivo con comparsa di sintomatologia riferibile a patologia pancreatica⁷⁴ e valori degli enzimi sierici pancreatici persistentemente elevati.

Per valutare l'evoluzione clinica, laboratoristica e radiologica dei 160 soggetti analizzati nella prima parte del nostro studio, abbiamo quindi eseguito uno studio di follow-up.

3.2 SCOPO DELLO STUDIO

Scopo dello studio è quello di rivalutare i soggetti affetti da iperenzimemia pancreatica asintomatica a distanza di tempo per valutare:

1. la comparsa di sintomi di pancreatico, es. pancreatite acuta;
2. l'andamento nel tempo dell'iperenzimemia pancreatica;
3. Nei soggetti con riscontro di pancreatite cronica iniziale, confermarne il dato e quindi verificare l'evoluitività in senso cronico della malattia ("*painless pancreatitis*");
4. Nei soggetti con s-MRCP nei limiti di norma al primo nostro controllo, documentare la comparsa di eventuali alterazioni morfo-funzionali pancreatiche.

3.3 MATERIALI E METODI

Abbiamo ricontattato tutti i 160 soggetti arruolati nella prima fase dello studio dal Gennaio 2012. Sono stati esclusi dallo studio di follow-up i 5 soggetti sottoposti ad intervento chirurgico per patologie rilevanti riscontrate al nostro controllo MRCP (1 soggetto con adenocarcinoma del pancreas, 3 soggetti con neoplasia endocrina, 1 soggetto con IPMN del dotto pancreatico principale).

Lo studio di follow-up ha quindi coinvolto 155 soggetti.

Il protocollo ha previsto un contatto telefonico raccogliendo le seguenti informazioni:

- storia clinica, in particolare, comparsa di sintomi da riferire al pancreas;
- eventuale esecuzione a domicilio di esami bioumorali (dosaggio enzimi pancreatici);
- eventuale esecuzione a domicilio di ulteriori esami strumentali;
- intercorsi interventi chirurgici addominali.

I soggetti che richiedevano un ulteriore controllo imaging venivano programmati per eseguire una visita clinica, una s-MRCP ed il dosaggio di amilasemia e lipasemia.

Tutte le analisi biochimiche e le RM addome sono state eseguite presso il nostro Policlinico. I valori di riferimento e le caratteristiche tecniche dei kit, le caratteristiche tecniche e le specifiche radiologiche sono state già precedentemente descritte nella prima parte dello studio.

3.4 STATISTICA

L'analisi statistica è stata condotta utilizzando l'analisi della varianza e il t-test di student per dati parametrici ed il test di Kruskal Wallis e di Mann Withney U per i dati non parametrici.

Per il confronto tra dati categorici è stato utilizzato il test del Chi quadro ed il test esatto di Fischer, ove appropriati.

E' stato utilizzato il programma statistico SPSS 17 (SPSS Inc., Chicago, IL).

3.5 RISULTATI

I risultati sono preliminari, dal momento che alcuni pazienti devono ancora completare il follow-up (Figura 4).

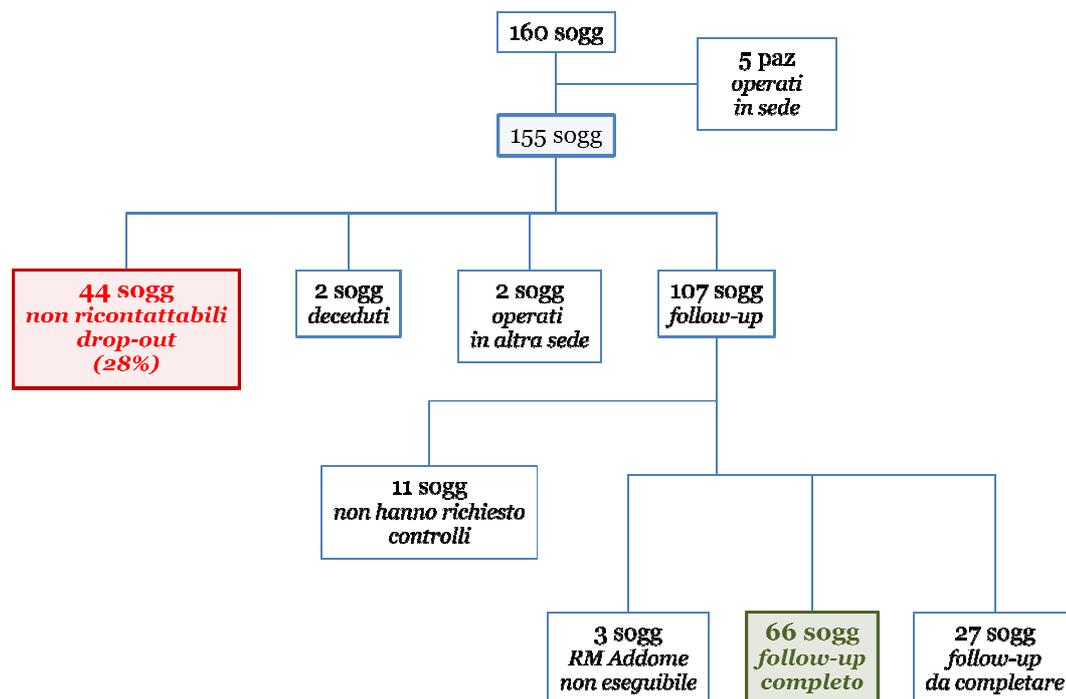
Dei 155 soggetti oggetto dello studio, 44 (28%) sono risultati non più ricontattabili (modifica della residenza, modifica del contatto telefonico) e sono stati quindi considerati come drop-out.

Dei 111 soggetti restanti contattati, 2 sono stati operati dopo la nostra prima valutazione presso altra sede (un soggetto per IPMN del dotto pancreatico principale e una per patologia delle vie biliari), mentre ulteriori 2 soggetti sono deceduti per cause non pancreatiche (un soggetto per colangiocarcinoma, una per senectus a 89 anni).

Dei 107 soggetti rimanenti, 96 soggetti hanno richiesto una rivalutazione presso il nostro Centro: 66 hanno già eseguito la rivalutazione completa clinico-laboratoristica-strumentale, 3 soggetti non hanno potuto eseguire la RM Addome (per claustrofobia, chiodi metallici ed obesità grave) e 27 devono ancora completare il follow-up. I rimanenti 11 soggetti non hanno richiesto una nuova rivalutazione presso il nostro Istituto e sono stati rivalutati quindi solo per la clinica.

La Figura 5 mostra la popolazione contattata con i soggetti in follow-up e i drop-out.

Figura 5: schema della popolazione contattata per il follow-up



I dati clinici (comparsa di pancreatite) e laboratoristici (persistenza dell'iperenzimemia) sono stati ottenuti quindi in 107 soggetti su 155 (70%). Solo un soggetto sui 107 ricontattati (0,9%) ha avuto un episodio di pancreatite acuta severa a distanza di 5 anni dal primo riscontro di iperamilasemia e dopo 2 anni dalla nostra prima osservazione. Alla s-MRCP era presente una dilatazione cistica di un dotto secondario con diagnosi finale di IPMN periferico. Successivamente il paziente ha

sviluppato una voluminosa pseudocisti pancreatica che è stata sottoposta a drenaggio trans-gastrico endoscopico.

Gli altri 106 soggetti (99.1%) ricontattati non hanno riferito insorgenza di alcun tipo di dolore di origine pancreatico, dopo un follow-up medio di 3.4 ± 2.3 anni (range 1-8). Centoquattro soggetti avevano nuovamente dosato gli enzimi pancreatici più di una volta (amilasemia tot e/o pancreatica, lipasemia) ed in 102 (98%) sono risultati ancora oltre i valori di riferimento. I due soggetti con valori di iperenzimemia rientrati nella norma avevano alla nostra prima osservazione un quadro radiologico nei limiti di norma.

3.5.1 VALUTAZIONE RADIOLOGICA

Sessantasei soggetti sono stati nuovamente sottoposti a RM addome presso il nostro Istituto con un follow-up medio di 2.7 ± 2 anni (range 1-8). La Tabella XI mostra il confronto fra le caratteristiche generali dei 66 soggetti sottoposti a follow-up radiologico rispetto ai rimanenti 89 soggetti, comprendenti i 44 soggetti drop-out, i 27 che ancora devono eseguire il follow-up, i 3 pazienti che non hanno eseguito la RM per vari motivi, i 2 pazienti deceduti ed i 2 operati. I due gruppi sono sovrapponibili, ad eccezione della maggiore frequenza di reperti patologici osservati alla RM Addome al momento dell'arruolamento nel gruppo che ha completato il follow-up.

Nei 66 soggetti che hanno completato il follow-up, al momento della nostra prima valutazione la s-MRCP aveva documentato un quadro nei

limiti di norma in 21 soggetti (31%), alterazioni compatibili con pancreatite cronica iniziale in 19 (30%), IPMN dei dotti di II ordine in 11 soggetti (17%), sospetta SOD in 11 (17%), cisti in 2 soggetti (3%), 1 tumore neuroendocrino (non sottoposto a resezione per comorbidità ed età della paziente), 1 soggetto era infine portatore di un Santorinicele.

Tabella XI: confronto fra i 66 soggetti che hanno eseguito follow-up completo e gli 89 soggetti che non hanno eseguito ad oggi follow-up presso il nostro Istituto

Parametri	F.U. si 66 sogg	F.U. no 89 sogg	p
Sesso M	42 (64%)	50 (56%)	n.s.
F	24 (36%)	39 (44%)	
Età media	49.6±12.7	48.9±14.4	n.s.
RM patologica	45 (69%)	29 (38%)	<0.0001
Asintomatici / Sintomatici	34 (52%) 32 (48%)	39 (45%) 47 (55%)	n.s.
Rialzo Amilasi	25 (38%)	25 (29%)	n.s.
Lipasi	4 (6%)	4 (5%)	
Entrambi	37 (56%)	57 (66%)	
Familiarità per CAPH	7 (11%)	18 (25%)	n.s.
Fumo	20 (36%)	26 (34%)	n.s.
Alcol	10 (18%)	24 (31%)	n.s.
Diabete	2 (3%)	8 (9%)	n.s.

I 21 soggetti con s-MRCP inizialmente normale non mostravano modificazioni del loro quadro radiologico dopo un follow-up medio di 2.52 ± 1.9 anni.

Non modificazioni dimensionali venivano riscontrate nei soggetti con cisti pancreatiche (follow-up medio di 1.5 ± 0.7 anni). Invariate apparivano la piccola neoplasia endocrina e il Santorinicele già precedentemente riscontrati, sempre in assenza di sintomi di tipo pancreatico, con un follow-up medio in entrambi di 1 anno.

Negli 11 soggetti con IPMN dei dotti secondari che hanno eseguito la MRCP di controllo con un follow-up medio di 2.27 ± 1.5 anni, abbiamo riscontrato un quadro invariato in 10 soggetti (90.9%), mentre in un soggetto (9.1%) si è osservato un modesto aumento dimensionale della lesione cistica.

Nei 10 soggetti rivalutati con disfunzione dello sfintere di Oddi (SOD), dopo un follow-up medio di 3.73 ± 2.6 anni, abbiamo riscontrato un soggetto (10%) con peggioramento del quadro radiologico, mentre in 2 soggetti (20%) il quadro radiologico appariva in miglioramento in quanto non era più evidente la dilatazione del dotto pancreatico principale a 10' dallo stimolo secretinico, rientrato nei limiti di norma.

Abbiamo rivalutato infine 18 soggetti con segni iniziali di pancreatite cronica alla nostra prima valutazione, con un follow-up medio di 3 ± 2 anni. Quindici soggetti (83.3%) presentavano un quadro radiologico invariato rispetto al precedente controllo, mentre in 2 soggetti (11.1%) si è assistito a un aumento della dilatazione del dotto pancreatico principale

come da progressione di malattia. In un soggetto (5.6%) non erano più presenti i dotti di II ordine dilatati al basale e dopo stimolo secretinico.

Le Figure 6-7 mostrano il confronto nel tempo fra i reperti riscontrati alla s-MRCP.

Fig. 6: s-MRCP basale in paziente con iniziale pancreatite cronica al primo riscontro, 2010 (A); lieve incremento di calibro del DPP ad s-MRCP nel 2013 (B).

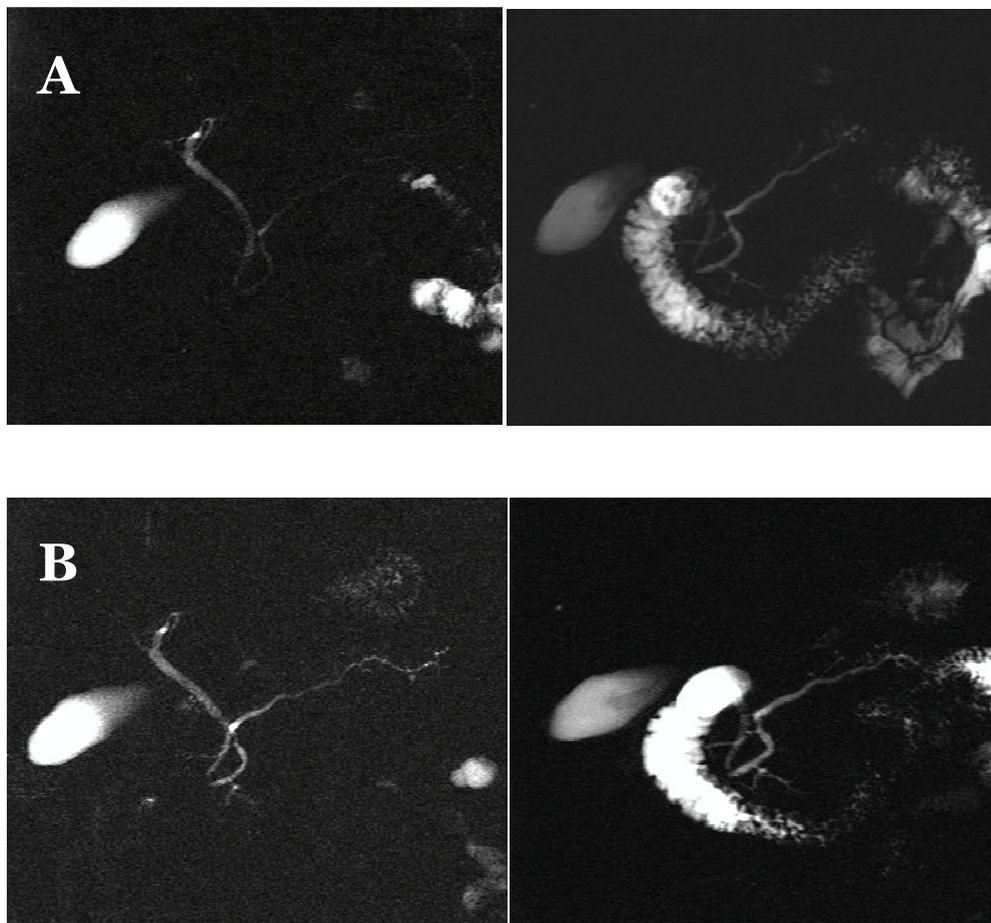
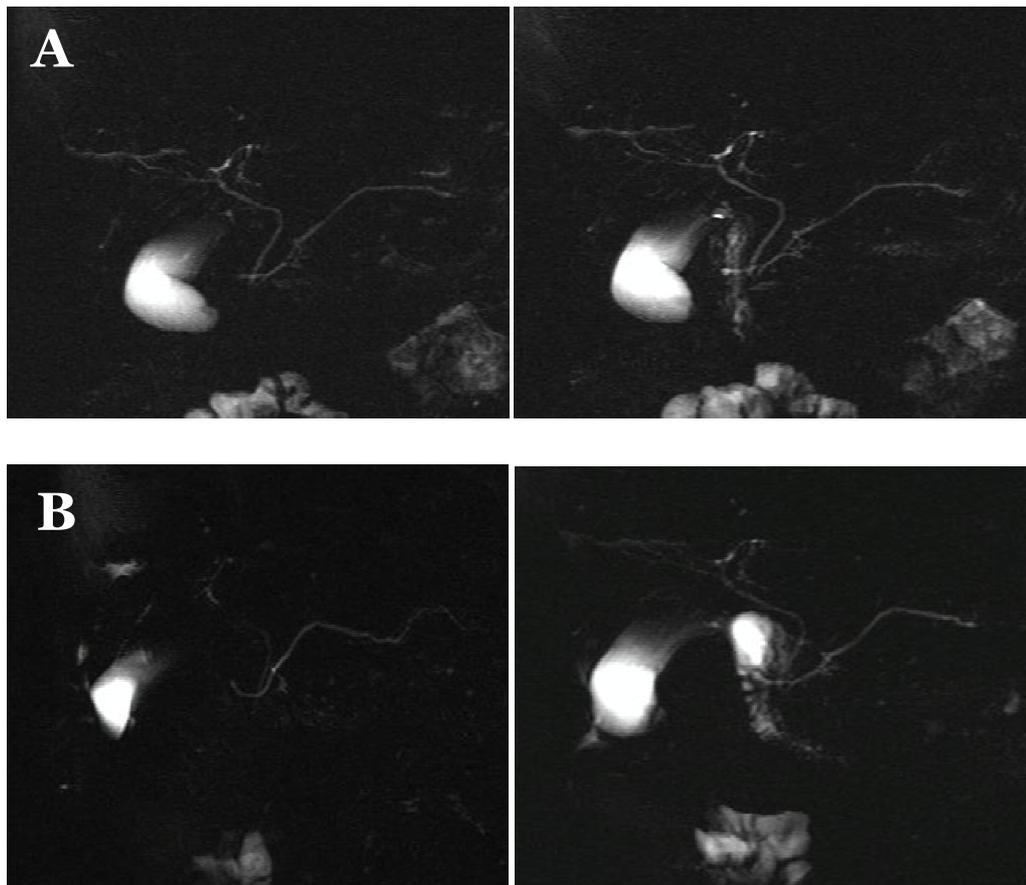


Fig. 7: s-MRCP basale in paziente con pancreas divisum e santorinicele al primo riscontro, 2010 (A); quadro immutato al successivo controllo in follow-up (B).



3.6 DISCUSSIONE

I risultati preliminari dello studio di follow-up hanno mostrato che solo in una minima percentuale di soggetti con CAPH (1 caso su 107) compare una sintomatologia clinica con diagnosi poi di pancreatite acuta all'imaging. Nel caso in questione, inoltre, è possibile che la condizione associata al rialzo degli enzimi, ovvero un IPMN dei dotti di II ordine, sia stata la causa stessa della pancreatite. Il meccanismo patogenetico ipotizzato, ma non dimostrato, in pazienti con pancreatite acuta ed IPMN periferico (dei dotti pancreatici secondari) potrebbe essere un passaggio di muco nel dotto pancreatico principale, con ostruzione duttale temporanea in grado di indurre la pancreatite. Dal momento che l'iperenzimemia non dovrebbe essere secondaria alla presenza dell'IPMN periferico, è verosimile che l'iperenzimemia non sia correlata con la pancreatite acuta osservata in questo soggetto.

I soggetti con un quadro radiologico normale alla s-MRCP continuano a mostrare un quadro radiologico nella norma dopo un follow-up medio di 2.5 anni, in assenza di sintomatologia. E' pertanto verosimile che questi pazienti siano portatori della sindrome di Gullo.

Le lesioni patologiche alla prima s-RMCP (IPMN, neoplasia endocrina e Santorinicele) sono state confermate anche dalla s-RMCP eseguita durante il follow-up. Inoltre le dimensioni di un IPMN sono leggermente aumentate. Questi dati confermano quindi la diagnosi di patologie pancreatiche nei pazienti con CAPH.

La rivalutazione a distanza dei soggetti con CAPH ed alterazioni radiologiche compatibili con iniziale pancreatite cronica, ci ha permesso di constatare come nell'11% di essi, dopo un follow-up medio di 3 anni, sono evidenti segni di progressione di malattia, mantenendosi i pazienti completamente asintomatici. Tuttavia, in un paziente (5%) si è documentato un miglioramento del sistema duttale pancreatico. Tale riscontro, che è analogo a quello osservato nei pazienti con diagnosi finale di SOD nel primo studio (1 paziente peggiorato – 10% e 2 pazienti migliorati – 20%), fanno ipotizzare che le alterazioni del sistema duttale pancreatico osservate nel primo studio sono probabilmente aspecifiche e che pertanto anche questi pazienti possano non essere affetti da alcuna patologia pancreatica evolutiva.

In assenza di una popolazione di controllo, né di studi pubblicati con soggetti asintomatici sottoposti a s-MRCP, non è semplice dare un definitivo significato alle alterazioni duttali riscontrate all'imaging. Solo una rivalutazione clinica, funzionale e strumentale dopo un lungo follow-up per valutare la eventuale progressione di queste lievi alterazioni duttali.

3.7 CONCLUSIONI

I risultati preliminari di questo studio di follow-up su soggetti con CAPH ci permette di giungere alla seguenti considerazioni:

1. la quasi totalità dei pazienti non ha sviluppato sintomatologia di tipo pancreatico, ad eccezione di un singolo paziente con IPMN che ha sviluppato una pancreatite acuta severa dopo 5 anni dal primo riscontro di iperenzimemia pancreatica;
2. i soggetti che non avevano alterazioni radiologiche alla nostra prima valutazione continuano a mostrare un quadro radiologico nei limiti di norma, in accordo con i dati di letteratura;
3. dal momento che i soggetti con diagnosi iniziale di pancreatite cronica iniziale o SOD hanno mostrato un quadro imaging alla s-RMCP nella maggioranza dei casi invariato ed in alcuni casi migliorato, è verosimile che queste lievi alterazioni possano essere aspecifiche;
4. lesioni patologiche alla prima s-RMCP (IPMN, neoplasia endocrina e Santorinicele) sono state confermate al follow-up e pertanto alcuni soggetti con iperenzimemia hanno una patologia pancreatica.

4. CONSIDERAZIONI FINALI ED APPROCCIO DIAGNOSTICO IN SOGGETTI CON CAPH

Dai risultati del primo studio prospettico emerge come una quota significativa di una larga popolazione (160) di soggetti affetti da iperenzimemia pancreatica in assenza di sintomatologia clinica sono portatori di patologie pancreatiche con importanti implicazioni cliniche. Infatti, nel 14.4% dei soggetti con CAPH sono riscontrabili patologie (neoplasie endocrine, adenocarcinoma pancreatico) che hanno portato il paziente all'intervento chirurgico oppure che hanno implicato un follow-up clinico (IPMN).

In una parte significativa di questi soggetti (33%) vengono riscontrate alterazioni morfologiche all'imaging sospette per una patologia organica pancreatica (pancreatite cronica iniziale o SOD), il cui significato clinico, in assenza di una popolazione di controllo, risulta tuttavia incerto e dovrebbero essere considerate come aspecifiche.

Nella metà dei soggetti infine non viene riscontrata alcuna alterazione morfologica alla s-RMCP. In questo sottogruppo di pazienti, il significato clinico della iperenzimemia pancreatica rimane incerto. Probabilmente esso rappresenta una alterazione laboratoristica di natura verosimilmente benigna (sindrome di Gullo), senza alcuna implicazione clinica.

Infine, in alcuni soggetti viene posta una diagnosi di celiachia o epatite virus-correlata.

Con i risultati del secondo studio prospettico di follow-up, solo un paziente ha sviluppato sintomatologia clinica (pancreatite acuta). Sul piano morfologico all'imaging, seppure i dati siano ancora solo preliminari, le

alterazioni alla s-RMCP con implicazioni cliniche (IPMN e neoplasie endocrine) vengono confermate, mentre le alterazioni aspecifiche ed i reperti normali al primo controllo dopo un follow-up medio di 3.4 anni non hanno mostrato una evoluzione nella maggior parte dei casi. E' verosimile pertanto che nei soggetti con alterazioni equivoche all'imaging non vi siano implicazioni cliniche.

Possiamo pertanto concludere che in soggetti che giungono all'osservazione per riscontro casuale di iperenzimemia pancreatica sia opportuno eseguire una s-RMCP. La normalità dei reperti o la presenza di lievi alterazioni non implica alcun ulteriore controllo strumentale o bioumorale.

Riteniamo opportuno che in questi soggetti sia opportuna una ricerca della malattia celiaca o di un epatite virus correlata, anche se il numero atteso di pazienti positivi a questi tests è basso.

L'iperenzimemia pancreatica rappresenta in conclusione una "sfida" diagnostica a causa delle preoccupazioni che induce nei pazienti e della non semplice interpretazione dei risultati all'imaging. Per questo motivo, essa necessita di una valutazione appropriata per il riconoscimento delle sue cause e l'esclusione di patologie pancreatiche anche di una certa rilevanza dal punto di vista clinico. Alcune alterazioni riscontrate alla s-MRCP inoltre, per non essere misdiagnosticate o sovra-stimate, implicano a volte una rivalutazione nel tempo in modo da poter essere inquadrare in maniera corretta, come nel caso delle alterazioni compatibili con iniziale pancreatite cronica.

L'iperenzimemia pancreatica quindi, per tutte queste considerazioni, è una condizione che dovrebbe essere valutata da centri specializzati in patologie pancreatiche, al fine di limitare il numero e la frequenza di indagini diagnostiche e di valutare correttamente i risultati patologici che possono essere riscontrati all'imaging.

5. BIBLIOGRAFIA

1. Gullo L. Chronic nonpathological hyperamylasemia of pancreatic origin. *Gastroenterology* 1996;110:1905-8.
2. Gullo L. Benign pancreatic hyperenzymemia or Gullo's syndrome. *Jop* 2006;7:241-2; author reply 243-4.
3. Mortele KJ, Wiesner W, Zou KH, et al. Asymptomatic nonspecific serum hyperamylasemia and hyperlipasemia: spectrum of MRCP findings and clinical implications. *Abdom Imaging* 2004;29:109-14.
4. Testoni PA, Mariani A, Curioni S, et al. Pancreatic ductal abnormalities documented by secretin-enhanced MRCP in asymptomatic subjects with chronic pancreatic hyperenzymemia. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1780-6.
5. Pezzilli R, Morselli-Labate AM, Casadei R, et al. Chronic asymptomatic pancreatic hyperenzymemia is a benign condition in only half of the cases: a prospective study. *Scand J Gastroenterol* 2009;44:888-93.
6. Gullo L, Lucrezio L, Calculli L, et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography in asymptomatic pancreatic hyperenzymemia. *Pancreas* 2009;38:396-400.
7. Donati F, Boraschi P, Gigoni R, et al. Secretin-stimulated MR cholangio-pancreatography in the evaluation of asymptomatic patients with non-specific pancreatic hyperenzymemia. *Eur J Radiol* 2010;75:e38-44.

8. Frulloni L, Patrizi F, Bernardoni L, et al. Pancreatic hyperenzymemia: clinical significance and diagnostic approach. *Jop* 2005;6:536-51.
9. Gullo L. Benign pancreatic hyperenzymemia. *Dig Liver Dis* 2007;39:698-702.
10. Gallucci F, Buono R, Ferrara L, et al. Chronic asymptomatic hyperamylasemia unrelated to pancreatic diseases. *Adv Med Sci* 2010;55:143-5.
11. Ventrucci M, Pezzilli R, Festi D. Clinical significance of chronic hyperamylasemia. *Dig Dis Sci* 1991;36:1517-22.
12. Gullo L, Mantovani V, Manca M, et al. Mutations of the CFTR gene in idiopathic pancreatic hyperenzymemia. *Pancreas* 2005;31:350-2.
13. Ferey-Roux G, Perrier J, Forest E, et al. The human pancreatic alpha-amylase isoforms: isolation, structural studies and kinetics of inhibition by acarbose. *Biochim Biophys Acta* 1998;1388:10-20.
14. Brockman HL. Kinetic behavior of the pancreatic lipase-colipase-lipid system. *Biochimie* 2000;82:987-95.
15. Koyama I, Komine S, Iino N, et al. alpha-Amylase expressed in human liver is encoded by the AMY-2B gene identified in tumorous tissues. *Clin Chim Acta* 2001;309:73-83.
16. Terada T, Kida T, Nakanuma Y. Extrahepatic peribiliary glands express alpha-amylase isozymes, trypsin and pancreatic lipase: an immunohistochemical analysis. *Hepatology* 1993;18:803-8.
17. Lowe ME. Pancreatic triglyceride lipase and colipase: insights into dietary fat digestion. *Gastroenterology* 1994;107:1524-36.

18. Bruneau N, Bendayan M, Gingras D, et al. Circulating bile salt-dependent lipase originates from the pancreas via intestinal transcytosis. *Gastroenterology* 2003;124:470-80.
19. Camps L, Reina M, Llobera M, et al. Lipoprotein lipase: cellular origin and functional distribution. *Am J Physiol* 1990;258:C673-81.
20. Choi SY, Hirata K, Ishida T, et al. Endothelial lipase: a new lipase on the block. *J Lipid Res* 2002;43:1763-9.
21. Perret B, Mabile L, Martinez L, et al. Hepatic lipase: structure/function relationship, synthesis, and regulation. *J Lipid Res* 2002;43:1163-9.
22. Saito A, Kanno T. Concentration of pancreozymin as a determinant of the exocrine-endocrine partition of pancreatic enzymes. *Jpn J Physiol* 1973;23:477-95.
23. van Acker GJ, Perides G, Steer ML. Co-localization hypothesis: a mechanism for the intrapancreatic activation of digestive enzymes during the early phases of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2006;12:1985-90.
24. Bodmer MW, Angal S, Yarranton GT, et al. Molecular cloning of a human gastric lipase and expression of the enzyme in yeast. *Biochim Biophys Acta* 1987;909:237-44.
25. Wasle B, Edwardson JM. The regulation of exocytosis in the pancreatic acinar cell. *Cell Signal* 2002;14:191-7.
26. Pandol SJ. Neurohumoral control of exocrine pancreatic secretion. *Curr Opin Gastroenterol* 2004;20:435-8.
27. Chey WY, Chang T. Neural hormonal regulation of exocrine pancreatic secretion. *Pancreatology* 2001;1:320-35.

28. Duane WC, Frerichs R, Levitt MD. Distribution, turnover, and mechanism of renal excretion of amylase in the baboon. *J Clin Invest* 1971;50:156-65.
29. Tietz NW, Shuey DF. Lipase in serum--the elusive enzyme: an overview. *Clin Chem* 1993;39:746-56.
30. Moller-Peterson J, Dati F. Renal handling of pancreatic lipase. *Clin Chem* 1984;30:343-4.
31. Junge W, Malyusz M, Ehrens HJ. The role of the kidney in the elimination of pancreatic lipase and amylase from blood. *J Clin Chem Clin Biochem* 1985;23:387-92.
32. Frank B, Gottlieb K. Amylase normal, lipase elevated: is it pancreatitis? A case series and review of the literature. *Am J Gastroenterol* 1999;94:463-9.
33. Saluja A, Saluja M, Villa A, et al. Pancreatic duct obstruction in rabbits causes digestive zymogen and lysosomal enzyme colocalization. *J Clin Invest* 1989;84:1260-6.
34. Mishra A, Saigal S, Gupta R, et al. Acute pancreatitis associated with viral hepatitis: a report of six cases with review of literature. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2292-5.
35. Pal AK, Krishnan S, Bose M. Serum amylase in viral hepatitis. *J Assoc Physicians India* 1983;31:83-6.
36. Rizzotti P, Zanini D, Montesi G, et al. Exocrine pancreatic involvement in acute viral hepatitis. *Ric Clin Lab* 1984;14:431-3.
37. Singhal M, Sharma P, Bhardwaja B, et al. Study of serum amylase in acute viral hepatitis. *J Assoc Physicians India* 1993;41:136-7.
38. Taranto D, Carrato A, Romano M, et al. Mild pancreatic damage in acute viral hepatitis. *Digestion* 1989;42:93-7.

39. Tewari SG, Tyagi SP, Vaid AK, et al. Serum amylase and its isoenzymes in cases of viral hepatitis. *Gastroenterol Jpn* 1981;16:441-6.
40. Yoffe B, Bagri AS, Tran T, et al. Hyperlipasemia associated with hepatitis C virus. *Dig Dis Sci* 2003;48:1648-53.
41. Pezzilli R, Andreone P, Morselli-Labate AM, et al. Serum pancreatic enzyme concentrations in chronic viral liver diseases. *Dig Dis Sci* 1999;44:350-5.
42. Shimoda T, Shikata T, Karasawa T, et al. Light microscopic localization of hepatitis B virus antigens in the human pancreas. Possibility of multiplication of hepatitis B virus in the human pancreas. *Gastroenterology* 1981;81:998-1005.
43. Yoshimura M, Sakurai I, Shimoda T, et al. Detection of HBsAg in the pancreas. *Acta Pathol Jpn* 1981;31:711-7.
44. Laskus T, Radkowski M, Wang LF, et al. Search for hepatitis C virus extrahepatic replication sites in patients with acquired immunodeficiency syndrome: specific detection of negative-strand viral RNA in various tissues. *Hepatology* 1998;28:1398-401.
45. Yan FM, Chen AS, Hao F, et al. Hepatitis C virus may infect extrahepatic tissues in patients with hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2000;6:805-811.
46. Vinicor F, Lehrner LM, Karn RC, et al. Hyperamylasemia in diabetic ketoacidosis: sources and significance. *Ann Intern Med* 1979;91:200-4.
47. Ammann RW, Berk JE, Fridhandler L, et al. Hyperamylasemia with carcinoma of the lung. *Ann Intern Med* 1973;78:521-6.

48. Benedetti G, Rastelli F, Damiani S, et al. Challenging problems in malignancy: case 1. Presentation of small-cell lung cancer with marked hyperamylasemia. *J Clin Oncol* 2004;22:3826-8.
49. Berk JE, Shimamura J, Fridhandler L. Tumor-associated hyperamylasemia. *Am J Gastroenterol* 1977;68:572-7.
50. Flood JG, Schuerch C, Dorazio RC, et al. Marked hyperamylasemia associated with carcinoma of the lung. *Clin Chem* 1978;24:1207-12.
51. Hayakawa T, Kameya A, Mizuno R, et al. Hyperamylasemia with papillary serous cystadenocarcinoma of the ovary. *Cancer* 1984;54:1662-5.
52. Martin PC, Sarma DP. Amylase-producing lung cancer. *J Surg Oncol* 1982;21:30-2.
53. Norwood SH, Torma MJ, Fontenelle LJ. Hyperamylasemia due to poorly differentiated adenosquamous carcinoma of the ovary. *Arch Surg* 1981;116:225-6.
54. Roberts I, Chopra S, Warshaw AL. Carcinoma of the lung with marked hyperamylasemia and elevated serum calcitonin. *Am J Gastroenterol* 1982;77:43-4.
55. Sandiford JA, Chiknas SG. Hyperamylasemia and ovarian carcinoma. *Clin Chem* 1979;25:948-50.
56. Tsukawaki M, Izawa M, Yoshida M, et al. A case of amylase-producing lung cancer. *Intern Med* 1992;31:60-3.
57. Yagi C, Miyata J, Hanai J, et al. Hyperamylasemia associated with endometrioid carcinoma of the ovary: case report and immunohistochemical study. *Gynecol Oncol* 1986;25:250-5.

58. Otsuki M, Yuu H, Maeda M, et al. Amylase in the lung. *Cancer* 1977;39:1656-63.
59. Salt WB, 2nd, Schenker S. Amylase--its clinical significance: a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1976;55:269-89.
60. Chow AW, Soll BA, Targan SR, et al. Hyperamylasemia associated with gonococcal salpingitis and perihepatitis. *Obstet Gynecol* 1976;48:29S-30S.
61. Cavallini G, Frulloni L, Vaona B, et al. Is hyperamylasemia related to dyslipidemia? *Gastroenterology* 1997;112:1058-9.
62. Galasso PJ, Litin SC, O'Brien JF. The macroenzymes: a clinical review. *Mayo Clin Proc* 1993;68:349-54.
63. Remaley AT, Wilding P. Macroenzymes: biochemical characterization, clinical significance, and laboratory detection. *Clin Chem* 1989;35:2261-70.
64. Matos C, Metens T, Deviere J, et al. Pancreatic duct: morphologic and functional evaluation with dynamic MR pancreatography after secretin stimulation. *Radiology* 1997;203:435-41.
65. Colucciello M, Tenconi MT, Rabagliati C, et al. [Prevalence of risk factors for ischemic heart disease in a northern Italian adult population]. *Ann Ig* 2006;18:23-30.
66. Mariani A, Curioni S, Zanello A, et al. Secretin MRCP and endoscopic pancreatic manometry in the evaluation of sphincter of Oddi function: a comparative pilot study in patients with idiopathic recurrent pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2003;58:847-52.

67. Baillie J, Kimberly J. Prospective comparison of secretin-stimulated MRCP with manometry in the diagnosis of sphincter of Oddi dysfunction types II and III. *Gut* 2007;56:742-4.
68. Pereira SP, Gillams A, Sgouros SN, et al. Prospective comparison of secretin-stimulated magnetic resonance cholangiopancreatography with manometry in the diagnosis of sphincter of Oddi dysfunction types II and III. *Gut* 2007;56:809-13.
69. Manfredi R, Brizi MG, Tancioni V, et al. Magnetic resonance pancreatography (MRP): morphology and function. *Rays* 2001;26:127-33.
70. Manfredi R, Costamagna G, Brizi MG, et al. Severe chronic pancreatitis versus suspected pancreatic disease: dynamic MR cholangiopancreatography after secretin stimulation. *Radiology* 2000;214:849-55.
71. Manfredi R, Lucidi V, Gui B, et al. Idiopathic chronic pancreatitis in children: MR cholangiopancreatography after secretin administration. *Radiology* 2002;224:675-82.
72. Gullo L, Migliori M. Benign pancreatic hyperenzymemia in children. *Eur J Pediatr* 2007;166:125-9.
73. Diamanti A, Basso MS, Monti L, et al. Benign pancreatic hyperenzymemia: a pediatric experience. *Scand J Gastroenterol* 2009;44:1017-8.
74. Gullo L. Familial pancreatic hyperenzymemia. *Pancreas* 2000;20:158-60.